

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE PULMONER ARTER ÇAPI
GENİŞ SAPTANAN HASTALARDA PULMONER ARTER
ÇAPI İLE EKOKARDİYOGRFİK PARAMETRELERİN VE
ENDOSTATİN BİYOMOLEKÜLÜNÜN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur Özpınar

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakkı Kaya

Çanakkale 2023

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE PULMONER ARTER ÇAPI
GENİŞ SAPTANAN HASTALARDA PULMONER ARTER
ÇAPI İLE EKOKARDİYOGRFİK PARAMETRELERİN VE
ENDOSTATİN BİYOMOLEKÜLÜNÜN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur Özpınar

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakkı Kaya

Çanakkale 2023

KABUL ONAY SAYFASI



TEŞEKKÜR

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerini hoşgörü içerisinde hiçbir zaman esirgemeyen başta tez danışmanı hocam Prof. Dr. Hakkı KAYA olmak üzere tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı hocalarımıza,

Kardiyoloji Anabilim Dalında birlikte çalıştığım Anjiyografi Ünitesi, Ekokardiyografi, Poliklinik, Koroner Yoğun Bakım ve Kardiyoloji Servisinde görev yapan hemşire, sekreter, anjiyo teknikerleri ve diğer tüm yardımcı sağlık personeline,

Berber çalışmaktan her zaman keyif aldığım Uzm. Dr. Cengiz DEMİR başta olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Zorlu asistanlık yıllarım ve yıpratıcı tez dönemimde sevgi ve ilgisini bir gün olsun esirgemeyen, manevi desteğini her zaman hissettiğim, her zaman şanslı hissetmeme neden olan kıymetli eşim Dr. Selin ÖZPINAR ' a

Hayatımın her anında yanımda olan, hiçbir zaman desteğini eksik etmeyen ve bugünlere gelmemde büyük katkısı sağlayan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim başta annem ve rahmetli babam olmak üzere canım aileme şükranlarımı sunarım.

Dr. Uğur ÖZPINAR

ÖZET

Bilgisayarlı Tomografide Pulmoner Arter Çapı Geniş Saptanan Hastalarda Pulmoner Arter Çapı ile Ekokardiyografik Parametrelerin ve Endostatin Biyomolekülünün İlişkisi

Amaç: Çalışmamızda bilgisayarlı tomografide pulmoner arter genişlemesi saptanan hastalarda; PA/Ao oranlarıyla PH ilişkili ekokardiyografik bulguların ve serum endostatin(ES) düzeyinin ilişkisini göstermeyi hedefledik.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya nefes darlığı şikâyetiyle kardiyoloji polikliniğine başvurmuş ve son 6 ay içerisinde kontrastsız akciğer bilgisayarlı tomografik(BT) görüntüleme yapılmış olan 90 hasta alındı. Her hastanın BT görüntüsünden ana pulmoner arter/asendan aorta(PA/Ao) çap oranına bakıldı. PA/Ao çap oranı > 0.9 olan 50 hasta pulmoner arter genişlemesi olan grup olarak kabul edildi. PA/Ao çap oranı ≤ 0.9 olan 40 hasta kontrol grubu olarak kabul edildi. Bilgisayarlı tomografideki PA/Ao çap oranları ile pulmoner hipertansiyon(PH) ilişkili transtorasik ekokardiyografi bulguları ve serum endostatin düzeyinin ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Pulmoner arter genişlemesi saptanan grubun ortalama ana pulmoner çapı $36,42 \pm 6,5$ mm, ortalama PA/Ao çap oranı $1,16 \pm 0,14$, kontrol grubunun ortalama ana pulmoner çapı $26,49 \pm 6,18$ mm, ortalama PA/Ao oranı $0,8 \pm 0,94$ saptandı. Serum ES seviyeleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p = 0,165$). PA/Ao çap oranıyla serum ES seviyesi arasında ilişki bulunmadı($p=0,164$). Serum ES seviyesi ile sağ ventrikül fonksiyon göstergesi olan bazı ekokardiyografik parametrelerin

arasında ilişki bulundu. PA/Ao çap oranıyla pulmoner hipertansiyon ilişkili ekokardiyografik parametrelerin büyük bir kısmı ilişkili saptandı.

Sonuç: Pulmoner arter genişlemesi ile serum ES düzeyi arasında ilişki bulunamamış ancak serum ES seviyesi ile ekokardiyografik RV fonksiyon belirteci ölçümlerle ilişki bulunmuştur. PH ilişkili ekokardiyografik parametrelerin büyük çoğunluğu bilgisayarlı tomografi ile ölçülen PA/Ao oranlarıyla ilişkili bulunmuştur. Bilgisayarlı tomografide pulmoner arter genişlemesi tespit edilen her hasta için ekokardiyografi planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, Endostatin, Pulmoner arter genişlemesi, Ekokardiyografi, Bilgisayarlı tomografi

ABSTRACT

The Relationship of Pulmonary Artery Diameter with Echocardiographic Parameters and Endostatin Biomolecule in Patients with Large Pulmonary Artery Diameter on Computed Tomography

Objective: In our study, we aimed to show the relationship between PA/Ao diameter ratios, PH-related echocardiographic findings and serum endostatin (ES) levels in patients with pulmonary artery enlargement on computed tomography.

Materials and Methods: The study included 90 patients who presented to the cardiology outpatient clinic with dyspnea and had undergone non-contrast lung computed tomographic(CT)imaging with in the last 6 months. The diameter ratio of the main pulmonary artery/ascending aorta (PA/Ao) was examined in each patient. Fifty patients with PA/Ao diameter ratio>0.9 were considered as the group with pulmonary artery enlargement.40 patients with PA/Ao diameter ratio \leq 0.9 were accepted as control group

We investigated the relationship between PA/Ao diameter ratios on computed tomography and pulmonary hypertension(PH)-related transthoracic echocardiographic findings and serum endostatin levels.

Results: The mean main pulmonary diameter of the group with pulmonary artery enlargement was 36.42 ± 6.5 mm and the mean PA/Ao diameter ratio was 1.16 ± 0.14 , while the mean main pulmonary diameter of the control group was 26.49 ± 6.18 mm and the mean PA/Ao diameter ratio was 0.8 ± 0.94 . There was no statistically significant difference between the two groups in terms of serum ES levels ($p = 0.165$).There was no correlation between PA/Ao diameter ratio and serum ES level ($p = 0.164$). There was a correlation between serum ES level and some echocardiographic parameters which are indicators of right ventricular function.

Most of the echocardiographic parameters associated with pulmonary hypertension were found to be associated with PA/Ao diameter ratio.

Conclusion: No correlation was found between pulmonary artery dilatation and serum ES level, but there was a correlation between serum ES level and echocardiographic RV function marker measurements. The majority of PH-related echocardiographic parameters were associated with PA/Ao diameter ratios measured by computed tomography. For each patient with pulmonary artery enlargement detected by computed tomography echocardiography should be planned.

Keywords: Pulmonary hypertension, Endostatin, Pulmonary artery enlargement, Echocardiography, Computed tomography

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI.....	i
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER.....	xvi
TABLolar.....	xvii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PULMONER HİPERTANSİYON TANIMI.....	4
2.2. PULMONER HİPERTANSİYON PATOFİZYOLOJİSİ.....	6
2.3. PULMONER HİPERTANSİYON SINIFLAMASI.....	10
2.4. PULMONER HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	11
2.5. PULMONER HİPERTANSİYON GENETİĞİ.....	13
2.6. PULMONER HİPERTANSİYONDA TANI.....	14
2.6.1. Pulmoner Hipertansiyon Tanısı.....	14
2.6.2. Pulmoner Hipertansiyon Kliniği.....	15
2.6.3. Pulmoner Hipertansiyonda Elektrokardiyografi.....	17
2.6.4. Pulmoner Hipertansiyonda Göğüs Radyografisi.....	18
2.6.5. Pulmoner Hipertansiyonda Pulmoner Fonksiyon Testleri ve Arteryal Kan Gazı.....	18
2.6.6. Pulmoner Hipertansiyonda Ekokardiyografi.....	19
2.6.7. Pulmoner Hipertansiyonda Kontrastsız ve Kontrastlı Akciğer Tomografik Değerlendirmesi ve Dijital Substraksiyon Anjiyografi.....	25
2.6.8. Pulmoner Hipertansiyonda Kardiyak Manyetik Rezonans(MR).....	27
2.6.9. Pulmoner Hipertansiyonda Ventilasyon/ Perfüzyon Sintigrafisi(V/Q).....	29
2.6.10. PH'de Noninvaziv Görüntüleme Yöntemlerinin Birbirleriyle Kıyaslanması.....	30
2.6.11. Pulmoner Hipertansiyonda Kan Testleri ve İmmünoloji.....	32
2.6.12. Pulmoner Hipertansiyonda Batın Ultrasonografi (USG).....	32
2.6.13. Pulmoner Hipertansiyonda Kardiyopulmoner Egzersiz Testi.....	32
2.6.14. Pulmoner Hipertansiyonda Pulmoner Fonksiyon Testleri ve Arteryal Kan Gazı.....	33
2.6.15. Pulmoner Hipertansiyonda Sağ Kalp Kateterizasyonu, Vazoreaktivite Testi, Egzersiz ve Sıvı Yükleme.....	35
2.6.15.1. Sağ Kalp Kateterizasyonu.....	35
2.6.15.2. Egzersiz Sağ Kalp Kateterizasyonu.....	37
2.6.15.3. Sıvı Yükleme Testi.....	37
2.7. PULMONER ARTERYEL HİPERTANSİYON(GRUP 1).....	38
2.7.1. Pulmoner Arteriel Hipertansiyonda Görüntüleme.....	40

2.7.2.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Hemodinami.....	41
2.7.3.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Egzersiz Kapasitesi.....	41
2.7.4.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Biyokimyasal Belirteçler.....	41
2.7.5.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi.....	43
2.7.5.1.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Fiziksel Aktivite Ve Rehabilitasyon.....	43
2.7.5.2.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Antikoagülasyon.....	44
2.7.5.3.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Diüretik Tedavi.....	44
2.7.5.4.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Oksijen Tedavisi.....	45
2.7.5.5.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Kardiyovasküler İlaçlar.....	45
2.7.5.6.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Anemi ve Demir Eksikliği.....	45
2.7.5.7. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Aşılama.....	46
2.7.5.8. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Psikososyal Destek.....	46
2.7.5.9.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyona Özel Medikal Tedaviler.....	46
2.7.5.9.1.PAH Tedavisinde Kalsiyum Kanal Blokörler (KKB).....	46
2.7.5.9.2.PAH Tedavisinde Endotelin Reseptör Antagonistleri.....	47
2.7.5.9.3.PAH Tedavisinde Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri ve Guanilat Siklaz Uyarıcıları.....	49
2.7.5.9.4.Prostasiklin Analogları ve Prostasiklin Reseptörü Agonistleri.....	51
2.7.6.İlaçlar ve Toksinlerle İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon.....	52
2.7.7.Bağ Dokusu Hastalığı ile İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon.....	53
2.7.8.İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Enfeksiyonu ile İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon.....	54
2.7.9.Portal Hipertansiyon ile İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon.....	56
2.7.10.Erişkin Konjenital Kalp Hastalığı ile İlişkili PAH.....	57
2.7.11.Şistozomiazis ile İlişkili PAH.....	60
2.7.12.Venöz/Kapiller Tutulum Özellikleri Olan PAH.....	60
2.8. SOL KALP HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ GRUP 2 PULMONER HİPERTANSİYON.....	62
2.8.1. Sol Kalp Hastalığı ile İlişkili Pulmoner Hipertansiyonda Tanım, Prognoz ve Patofizyoloji.....	62
2.8.2. Sol Kalp Hastalığı ile İlişkili PH Tanısı.....	63
2.8.3. Sol Kalp Hastalığı ile İlişkili PH Tedavisi.....	64
2.9. AKCİĞER HASTALIKLARI VE/VEYA HİPOKSİ İLE İLİŞKİLİ GRUP 3 PH.....	65
2.9.1.Akciğer Hastalıkları ve/veya Hipoksi ile İlişkili PH Tanısı.....	65
2.9.2.Akciğer Hastalıkları ve/veya Hipoksi ile İlişkili PH Tedavisi.....	66
2.10.KRONİK TROMBOEMBOLİYE BAĞLI GRUP 4 PH.....	67
2.10.1.KTEPH Tanısı.....	67
2.10.2.KTEPH Tedavisi.....	68
2.11.MEKANİZMASI BELİRSİZ VE/VEYA ÇOK FAKTÖRLÜ GRUP 5 PH.....	69
2.12.ENDOSTATİN BİYOMOLEKÜLÜ.....	73
GEREÇ VE YÖNTEM.....	74
3.1.BİLGİSAYARLI AKCİĞER TOMOGRAFİSİ.....	75
3.2.ENDOSTATİN.....	77
3.3.TRANSTORASİK EKOKARDİYOGRAFİ.....	77

3.4.İSTATİKSEL ANALİZ.....	82
4.BULGULAR.....	83
5.TARTIŞMA.....	92
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	98
7.KAYNAKÇA.....	99



KISALTMALAR

- 6 DYM** 6 dakika yürüme mesafesi
- 6 DYT** 6 dakika yürüme testi
- ACE** Anjiotensin dönüştürücü enzim
- AKG** Arter kan gazı
- ALT** Alaninaminotransferaz
- AST** Aspartataminotransferaz
- Ao** Asendan aorta
- ARB** Anjiotensin reseptör blokerleri
- ARNİ** Anjiotensin reseptör neprisilin inhibitörü
- BDH** Bağ doku hastalığı
- BMPR** Kemik morfojenik protein reseptör
- BNP** B tipi natriüretikpeptid
- BT** Bilgisayarlı tomografi
- BTPA** Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografi
- BSA** Vucut yüzey alanı
- cGMP** Siklik guanozin monofosfat
- cMRI** Kardiyak magnetikrezonans görüntüleme
- CPC-PH** Kombine pre ve postkapiller pulmoner hipertansiyon
- CW** Devamlı dalga
- DEF KY** Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
- DKH** Doğumsal kalp hastalığı
- DLCO** Karbonmonoksit difüzyon testi
- DM** Diyabetis mellitus
- DPAB** Diyastolik pulmoner arter basıncı
- DPAH** İlaçla ilişkili pulmonerarteryel hipertansiyon

DSA Dijital substraksyon anjiografi
DSÖ-FS Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflaması
DVT Derin ventrombozu
ECMO Ekstrakorporal membran oksijenasyonu
ET-1 Endotelin 1
EKG Elektrokardiyografi
EKO Ekokardiyografi
ERA Endotelin reseptör antagonisti
ES Endostatin
EF Ejeksiyon fraksiyonu
GFR Glomerülerfiltrasyon hızı
HAART Yüksek etkili antiretroviral tedavi
HB Hemoglobin
HDL Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HIF Hipoksi uyarıcı faktör
HIV İnsan immün yetmezlik virüsü
HPS Hepatopulmoner sendrom
İAH İnterstisyel akciğer hastalığı
İNR İnternasyonal oran
İPAH İdiopatik pulmoner arteryel hipertansiyon
İPK-PH İzole postkapillerpulmoner hipertansiyon
İPF İdiopatik pulmoner fibrozis
KD Kardiyak debi
KEFKY Korunmuş ejeksiyonfraksiyonlu kalp yetersizliği
Kİ Kardiyak indeks
KKB Kalsiyum kanal blokeri

KOAH Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPAH Kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon
KPET Kardiyopulmoner egzersiz testi
KPH Kalıtsal pulmoner hipertansiyon
KTEPH Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
KPK Kombine post kapiler
KPK-PH Kombine post kapiler pulmoner hipertansiyon
KY Kalp yetersizliği
KEFKY Korunmuş efli kalp yetmezliği
LA Sol atrium
LAVİ Sol atrium volüm indeksi
LVEİ Sol Ventrikül ekzantrisitite indeksi
LDL Düşük yoğunluklu lipoprotein
LTB4 Lökotren B4
LTx Akciğer transplantasyonu
LV Sol ventrikül
M Metre
mmHG Milimetre civa
MR Magnetikrezonans
NO Nitrik oksit
NT-proBNP N terminal pro B tipi natriüretik peptid
NYHA New York Kalp Cemiyeti
mPAB Ortalama pulmoner arter basıncı
PA Pulmoner arter
PA/Ao Ana Pulmoner arter/Asendan aorta
PAB Pulmoner arter basıncı

PaCO₂ Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PAH Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PaO₂ Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PAUB Pulmoner arteriyel uç basınç
PAVM Pulmoner arteriyovenöz malformasyon
PDA Patent duktus arteriozus
PDE5i Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü
PE Pulmoner emboli
PEA Pulmoner endarterektomi
PET Pozitron emisyon tomografisi
PH Pulmoner hipertansiyon
PKH Pulmoner kapiler hemanjiomatöz
PoPH Portapulmoner hipertansiyon
PVR Pulmoner venöz direnç
PVH Pulmoner vasküler hastalık
PVOH Pulmoner venookluziv hastalık
PY Pulmoner yetmezlik
PYV Pulmoner yetmezlik velositesi
RA Sağ atrium
RAP Sağ atrium basıncı
RKÇ Randomize kontrollü çalışma
RV Sağ ventrikül
RV/LV Sağ ventrikül/sol ventrikül
RVEF Sağ Ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
RVESVİ Sağ Ventrikül end sistolik volüm indeks
RVFAC Sağ Ventrikül fraksiyonel alan değişimi

RVOT Sağ ventrikül çıkış yolu

RVOTat Sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon zamanı

SFT Solunum fonksiyon testi

sGC Siklik guanilat siklaz

SKH Sol kalp hastalığı

SKH-PH Sol kalp hastalığı ilişkili pulmoner hipertansiyon

SKK Sağ kalp kateterizasyonu

SLE Sistemik lupus eritematozus

sPAB Sistolik pulmoner arter basıncı

SSk Sistemik sklerozis

SVİ Stroke volüm indeksi

SVO2 Miksvenöz oksijen satürasyonu

TAPSE Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi

TDI Doku dopler görüntüleme

TSH Tiroid uyarıcı hormon

TY Triküspit yetersizliği

TYPG Triküspit yetersizlik basınç gradyanı

TYV Triküspit yetersizlik velositesi

VCI Vena kava inferior

VEGF Vasküloepidermal büyüme faktörü

VKA K vitamini antagonisti

VKİ Vucut kitle indeksi

Qp/Qs Pulmoner kan akımının (Qp)/sistemik kan akımına (Qs)

V/Q Ventilasyonperfüzyon

WU Wood ünite

YOAK Yeni nesil oral antikoagülan

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1.A-Kardiak MR da görülen RA/RV genişlemesi.....	28
ŞEKİL 1.B-Kardiak MR da görülen ana ve sağ pulmoner arter genişlemesi.....	28
Şekil 2.TİP VXIII Kollajenden ES sentezi.....	73
Şekil 3.ES/TSP-1 Etki Yolağı.....	73
Şekil 4.Ana Pulmoner Arter/Asendan Aorta Çaplarının Ölçümü(PA/Ao).....	76
Şekil 5.Ana Pulmoner Arter/Asendan Aorta Çaplarının Ölçümü(PA/Ao).....	76
Şekil 6.Parasternal kısa aks görüntülemede LVEI değerlendirme.....	79
Şekil 7.Parasternal kısa aks değerlendirmede midsistolik çentiklenme değerlendirme.....	80
Şekil 8.Parasternal kısa aks değerlendirmede Rvot at ölçümü.....	80
Şekil 9.Apikal 4 boşluk değerlendirmede TDIS' dalga velositesi ölçümü.....	81
Şekil 10.Apikal dört boşluk görüntülemede TAPSE ölçümü.....	81

TABLULAR

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyonun Hemodinamik Tanımlaması.....	4
Tablo 2. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflaması.....	10
Tablo 3. PAH ile ilişkili ilaçlar ve toksinler	11
Tablo 4. Pulmoner Hipertansiyon Bulguları.....	16
Tablo 5. Pulmoner Hipertansiyon ilişkili bazı parametrelerin hesaplama yöntemleri.....	21
Tablo 6. Semptomatik Hastada Ekokardiyografik Olarak Pulmoner Hipertansiyon Olasılığı.....	22
Tablo 7. Pulmoner Hipertansiyonda Ekokardiyografik Olasılık Skoru Diagnostik Algoritması.....	22
Tablo 8. Ekokardiyografide Pulmoner Hipertansiyon Düşündüren Ek Bulgular.....	24
Tablo 9. Klinik Duruma Göre Pulmoner Hipertansiyonda Düşündüren Pulmoner Arter Eşik Değerleri.....	26
Tablo 10. Pulmoner Hipertansiyon tanısında: Ekokardiyografi, Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA), Kardiyak MR karşılaştırılması.....	28
Tablo 11. Pulmoner Hipertansiyonda kullanılan noninvaziv görüntüleme yöntemleri.....	31
Tablo 12. Sağ Kalp Kateterizasyonundan Alınan Hemodinamik Ölçümler ve Normal Değerleri	36
Tablo 13. Pulmoner Hipertansiyonun Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması.....	39
Tablo 14. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Kapsamlı Risk Değerlendirmesi.....	42
Tablo 15. Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Olan Pulmoner hipertansiyon Nedenleri.....	69
Tablo 4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	83
Tablo 4.2 Hastaların laboratuvar parametreleri.....	84
Tablo 4.3 PA/Ao çap oranıyla laboratuvar değerlerinin korelasyonu.....	85
Tablo 4.4 PA/Ao çap oranıyla BT ve Ekokardiyografi Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	87
Tablo 4.5 PA/Ao Oranı ile Ekokardiyografik Ölçümlerin Korelasyonu.....	89
Tablo 4.6 Endostatinin BT ölçümleri ve Ekokardiyografik parametreler ile korelasyonu.....	91

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon (PH), başlıca pulmoner vasküler yatakta endotel disfonksiyonu, vasküler vazokonstriksiyon ve remodeling ile giden ilerleyici bozulma ve çoğunlukla pulmoner arteriollerin mikrotrombüs ile tıkanmasıyla karakterize çeşitli etiyojilere sahip kronik bir hastalıktır.(1)

Sağlıklı bireylerde pulmoner dolaşım; yüksek pulmoner kan akımı, düşük pulmoner arteriyel basınç ve direnç sistemiyle idame edilmekteyken, PH'de pulmoner vasküler rezistansın (PVR) ilerleyici bir şekilde artmasına bağlı olarak ortalama pulmoner arter basıncı artıp 20 mmHg'nin üzerine çıkar.(1,2)

Tedavisiz PH'de PVR progresif olarak artar; afterload artışına çok hassas olan sağ ventrikül, kronik basınç yüksekliğinde başlangıçta anjiogenez ile hipertrofiye uğrar ve kontraksiyonunu artırarak bu duruma adaptasyon sağlamaya çalışır; ancak PVR artışı devam ettikçe artan dolum basıncını sağ ventrikül karşılayamaz ve kademeli olarak öncelikle sağ ventrikülde kardiyomiyosit apoptozuna bağlı dilatasyonun eşlik ettiği kontraksiyon kaybı ile beraber sistolik fonksiyonlarda azalma meydana gelir. Sonuç olarak, sağ kalp yetmezliği gelişir ve kardiyak debi düşer.(3–5)

PH, altta yatan etiyojisinin çeşitliliği, kardiyovasküler hastalıklar ve solunum yolu hastalıklarıyla ilişkili olabilmesi sebebiyle tanı ve takibinde çok yönlü, bütüncül ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Farklı etiyojilerdeki kardiyak ve pulmoner hastalıklarla benzer olan nefes darlığı, halsizlik, efor intoleransı gibi başlangıç klinik semptomları göz önüne alındığında,erken dönem ve geri dönüşü mümkün olmayan uzun dönem patofizyolojik değişiklikler meydana gelmeden önce hastalığın erken teşhisi önemlidir.(6)

Kesin tanıda altın standart tanı yöntemi invaziv olarak sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncının 20 mmHg'nin üzerinde ölçülmesi olsa da, hastalığın tanı ve takibinde başlıca ekokardiyografi, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve PH ilişkili serum biyomolekülleri gibi noninvaziv testler çok değerlidir.(6)

Ekokardiyografi ile başlıca PH'ye bağlı sağ ventrikül yapısındaki değişiklikler görülebilmekte ve sistolik pulmoner arter basıncı noninvaziv olarak ölçülebilmektedir .(2)

Pulmoner arter genişlemesi bilgisayarlı tomografide ana pulmoner arter(PA) çapının asendan aorta(Ao) çapına oranının 0.9' dan büyük olması olarak tanımlanmaktadır.(6)

Etiyolojisinde başlıca pulmoner kapiller kaybı,hipoksik vazokonstriksiyon gibi nedenler vardır ve PH varlığı açısından bir işaret olarak kabul edilmiştir.Pa/Ao oranı arttıkça ortalama pulmoner arter basıncı (mPAB) ve PVR'nin arttığıyla ilgili çalışmalar mevcuttur.Ayrıca Pa/Ao oranı PH'de sağ kalım açısından bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir.(7–10)

Endostatin (ES),21. Kromozom col18A1 genin den sentezlenen bir anjiostatik peptittir. İn vitro olarak pulmoner arteriel endotel hücre migrasyonunu, proliferasyonunu ve canlılığını inhibe ettiği, endotel hücre apoptozunu uyardığı, serum seviyesinin ise PH'nin ciddiyeti açısından mPAB, PVR,RA (sağ atrium) basıncıyla ilişkili olduğu görülmüş olup, ayrıca trizomi 21 li hastalarda artmış sentezine bağlı PH sıklığındaki artış ile ilişkilendirilmiştir . (11–16)

Pulmoner arter genişlemesi ve serum ES düzeyi ile PH ilişkisini ayrı ayrı araştıran çalışmalar olsa da; daha önce yapılan çalışmalarda PH'de serum ES düzeyi ile pulmoner arter genişlemesi arasındaki ilişki net aydınlatılmamıştır. Çalışmamızda BT'de pulmoner arter genişlemesi saptanan hastalarda; PA/Ao oranlarıyla PH ilişkili ekokardiyografik bulguların ve serum ES düzeyinin ilişkisini göstermeyi hedefledik.

Amacımız, mortalitesi yüksek olan PH'nin erken tanısını desteklemek, tedavi takibi ve olası risk sınıflamasında ekokardiyografiye göre daha ulaşılabilir, objektif ve hastaya bağlı faktörlerden etkilenmeyen serum ES düzeyi ile gelecek çalışmalarda yol gösterici olmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PULMONER HİPERTANSİYON TANIMI

PH'yi "pulmoner vasküler skleroz" olarak ilk kez 1891 yılında Alman doktor Ernst Von Romberg tanımlamıştır. Dinlenme halinde invaziv olarak ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının 20 mmHg'nin üzerine çıkması ile karakterize olup sağ kalp yetmezliğine ve beklenen yaşam süresinde kısalmaya neden olan patofizyolojik, ilerleyici bir hastalıktır.(17) PH birçok klinik durumu içerebilir ve çeşitli kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıkları ile bağlantılı olabilir.(6)

PH'nin pulmoner vasküler hastalıklara bağlı prekapiller veya sol kalp hastalığına bağlı postkapiller olmasına göre hemodinamik tanımlaması PVR ve pulmoner kapiller uç basıncı(PKUB) değerlerine göre yapılmaktadır. PVR'nin yaklaşık olarak üst limiti 2 WU, PKUB'nin ise 12 mmHg'dir. Pre ve postkapiller PH ayırımında en önemli eşik değeri olarak PKUB'nin 15 mmHg' den büyük olup olmamasına göre kabul edilir.(18) Ortalama mPAB'nin fizyolojik sınırlardaki yaklaşık olarak değeri 14 ± 3 mmHg'dir.(19)

TANIM	HEMODİNAMİK KARAKTERİSTİK	KLİNİK GRUPLAR
PH	mPAB >20 mmHg	
Pre-kapiller PH	mPAB >20 mmHg PKUB ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU	1,3,4,5
İzole Postkapiller PH	mPAB >20 mmHg PKUB >15 mmHg PVR ≤ 2 WU	2,5
Kombine Post-Prekapiller PH	mPAB >20 mmHg PKUB >15 mmHg PVR > 2 WU	2,5
Egzersiz ilişkili PH	Dinleme ve egzersiz arasında mPAB/CO eğimi; >3 mmHg/L/dakika	

Tablo 1. PH'nin Hemodinamik Tanımlaması(6) mPAB Ortalama pulmoner arter basıncı, PKUB Pulmoner kapiller uç basıncı,PVR Pulmoner vasküler direnç,WU Wood unite CO Kardiak debi

Pulmoner arteriel hipertansiyon(PAH), KTEPH, primer akciğer hastalıklarına bağlı PH hemodinamik olarak prekapiler PH olarak bilinmektedir.

Post kapiler PH hemodinamik olarak, mPAB'ın 20 mmHg ve PAUB'nin 15 mmHg' nin üzerinde olması olarak tanımlanmak ile birlikte ,PVR 2 wood unite(WU)' ye eşit veya küçük ise izole post kapiller,2 WU' dan büyük ise hemodinamik olarak kombine pre+post kapiller PH olarak ifade edilir . mPAB' ı 20 mmHg' nin üzerinde ancak PVR ve PAUB' leri eşik değerlerinin altında olan artmış pulmoner arter kan akımı olan grup hemodinamik olarak sınıflandırılmayan PH olarak adlandırılmaktadır ve bu grup için klinik olarak takiplerinin yapılması, pulmoner arter kan akımını arttıracak nedenlerin araştırılması önerilmektedir.(6)

Egzersiz neden olduğu PH; dinlenme ve egzersiz arasında mPAB/CO eğiminin 3 mmHg/L/dk üzerinde olması olarak tanımlanmak ile beraber yüksek derecede yaşa bağımlıdır. Normal aralığı 1.6-3.3 mmHg/L/dk olarak kabul edilsede ve 60 yaşın üzerindeki sağlıklı insanlarda nadiren 3 mmHg/L/dk'nın üzerinde çıkar.(20) Egzersiz ilişkili PH'de dinlenmede sistolik pulmoner arter basıncı(sPAB) normal iken egzersiz ile birlikte anormal sPAB artışı gözlenmektedir. Bu duruma PH'ye bağlı spesifik semptom ve bulguların eşlik etmemesi egzersiz ilişkili PH'nin pulmoner vasküler hastalıklar içinde PAH'ın daha fazla vazodilatör rezerve sahip hafif bir formu olduğunu düşündürmektedir.(2)

2.2.PULMONER HİPERTANSİYON PATOFİZYOLOJİSİ

PH'nin patofizyolojisinde bir çok faktör suçlanmaktadır ve patofizyolojisi halanet olarak anlaşılamamıştır. Pulmoner damar sertliğinde artış, damar sisteminin enine kesit alanında daralma ve pulmoner vasküler vazodilatörler ile vazokonstriktörlerin dengesizliği nedeniyle hem pulmoner vasküler direnç hem de sağ ventrikül art yükü artışı görülmektedir.(1)

Grup 1 yani PAH, küçük ila orta ölçekli pulmoner vasküler arterlerin progresif olarak yeniden şekillenmesinin bir sonucu olarak gelişir. Pleksiform lezyonlar, arteriyollerin musküler tabakasının kalınlaşması ile medial hipertrofi, konsantrik intimal proliferasyon ve insitu tromboz, hastalığın patolojik özelliklerindedir.(21)

İnflamasyon ve otoimmüitenin PAH gelişmesinde en önemli etkenler olduğu düşünülmektedir. PAH'ın patogenezinde mitokondriyal disfonksiyon, pulmoner arteriyel sistemde yüksek kalsiyum seviyelerine ve glukoz kullanımındaki değişikliklere neden olabilen genetik mutasyonlar, perivasküler inflamasyon, pulmoner arteriyel endotel hücre disfonksiyonu, DNA hasarı, metabolik disfonksiyonlar, seks hormonu dengesizlikleri ve oksidatif stres gibi nedenler suçlanmaktadır.(1,22)

PAH da, pleksiform lezyonların oluşumu immün sistem regülasyon eksikliği sebebiyle anormal B hücresi, NK lenfosit ve düzenleyici T hücre aktivitesi ile ilişkilidir. NK hücrelerinin regülasyon bozukluğu vasküler yeniden şekillenmeye neden olurken, düzenleyici T hücrelerinin regülasyon bozukluğu; akciğer vasküler hasarı ve yüksek pulmoner arter basınç ile ilişkili görülmüştür.(1,22)

Perivasküler inflamasyonun etkilerinin görülmesindeki başlıca sitokinlerden IL-6; endotel hücresinde apoptozu, pulmoner arteriyel düz kas hücrelerinde ise proliferasyonu indükler. Bir diğer sitokin olan TNF-alfa ise pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde mitokondriyi hiperpolarize ederek apoptoza dirençli hale getirir. (1,22)

IL-6 ve FGF-2 sitokinlerinin, normal görevi pulmoner vasküler endotel desteklemek ve vasküler tonusu sağlamak olan perisit hücrelerinde migrasyon ve proliferasyonu artırarak endotel hücrelerinin mezenşim hücrelerine dönüşümüne neden olup fibrotik değişiklikler ile ilişkili olabileceği görülmüştür.

PAH'da pulmoner vasküler endotel disfonksiyonun da arttığı görülen Von-Willebrand faktörü (vWF) ve plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1'in artan plazma konsantrasyonlarının in situ tromboza yol açabilen pro-trombotik vasküler lezyonların oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. (22)

Normal fizyoloji de kronik hipoksi, oksijenizasyonun az olduğu alanlarda vaskülarizasyonu artıran hipoksi-indüklenebilir faktör-1a'nın (HIF-1a) aktivasyonunu indükler; fakat PAH'ta hipoksik olmayan şartlarda HIF indüksiyonu meydana gelebilir ve bu da pulmoner vasküler remodeling ile sonuçlanır. Diğer yandan HIF-1alfa piruvat dehidrogenaz kinaz aktivitesini artırarak Krebs döngüsü üzerinden glukozun oksidasyonunu azaltır, biriken piruvat anaerobik solunum ile hücreler üzerinde proliferasyon artırıcı ve antiapoptoz etkinliği bulunan laktik aside dönüşür. Endotel hücrelerinde artan HIF-1alfa aktivitesi pleksiform lezyon gelişiminde görev alır. (1,22)

PH hastalarında vazokonstriktör olan ET-1 ve tromboksan A2'de artış, vazodilatatör olan prostasiklin I2, NO seviyelerinde azalma ile vazodilatatör ve vazokonstriktör mediyatörler arasında bir dengesizlik vardır.(22)

Kontraksiyon, migrasyon, proliferasyon ve apoptoz gibi temel hücresel fonksiyonlarda Rho proteinleri görev alır, PAH'ın vazokonstriksiyonu ve vasküler yeniden şekillenmesinde Rho protein A ve Rho kinaz aktivitesi suçlanmış ve idiyopatik PAH(İPAH)' da artan seviyeleri gösterilmiştir.(22)

Grup 2 yani sol kalp yetmezliğine bağlı gelişen PH da pulmoner vasküler dolum basınçlarında artmaya bağlı pulmoner venlerde dilatasyon, kalınlaşma; kapillerde dilatasyon meydana gelir.Distal pulmoner arterlerde medial hipertrofi, düz kas hücresi proliferasyonu ve eksantrik intimal lezyonlar görülebilir ancak klasik pleksiform lezyonlar beklenmez. Grup 3 yani akciğer hastalıklarına bağlı gelişen PH'de; parankimal yıkıma bağlı vasküler obliterasyon ve hipoksi, PH gelişimine katkıda bulunur.(21)

Serotonin pulmoner vazokonstriksiyon ve düz kas proliferasyonu ile ilişkilidir. Plazma serotonin konsantrasyonları PAH'da normalden daha yüksek saptanır(23) Pulmoner endotel hücrelerinde sentezlenen serotonin, parakrin sinyal yoluyla düz kas hücreleri ve fibroblastları etkileyerek pulmoner arterlerin vazokonstrüksiyonunu ve remodelingini indükler.(24)

PH patofizyolojisinde renin anjiyotensin sisteminin kronik aktivasyonunun rolünün olduğunu destekleyen kanıtlar mevcuttur. Anjiyotensin dönüştürücü enzimin artan ekspresyonu sonucu artan Anjiyotensin II, intimal ve pleksiformda lezyonlarda belirgin olarak bulunmuştur.(24)

Lökotrien-B4 PAH hastalarının kanında belirgin olarak artmış seviyelerde bulunur. Makrofajlar LTB4 sentezinden sorumlu lökotrien A4 hidrolaz enzimini salgılar ve makrofajların ürettiği LTB4 pulmoner arteriel endotel hücrelerinde apoptozu ,düz kas hücrelerinde ise çoğalmayı indükler.Diğer yandan LTB4 Nox4 sinyal yolağıyla pulmoner arterlerin adventisya tabakasındaki fibroblastları aktive ederek proliferasyonu, diferasyonu, migrasyonunu artırır.(25)

Nötrofillerden sentezlenen nötrofil elastaz ve miyeloperoksidaz enzimleri PH hastalarının periferik kanında yüksek seviyede bulunmuş ve PAH hastalarının klinik ağırlığıyla kan seviyeleri korele görülmüştür.Nötrofil/lenfosit oranı KTEPH veya sarkoidoz a bağlı PH da pulmoner vasküler direnç ile ilişkili görülmüş ,PAH daprognostik biomarker olarak kabul edilmiş veek olarak endarterektomi yapılacak KTEPH li hastalarda yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir.(25)

PAH gelişiminde suçlanan bir diğer mekanizma ise; demir sülfür biogenezindeki azalma mitokondriyal solunumu ve dolayısıyla reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu azaltır. Sonuç olarak HİF'i inhibe eden hidrojen peroksit konsantrasyonu düşer.Diğer yandan reaktif oksijen ürünlerinin azalması voltaj bağımlı potasyum kanallarını inhibe eder ve L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aktive olur,hücre için kalsiyum artar, mitokondriyel enzimlerin fonksiyonu azalır ve mitokondri membranı hiperpolarize olur .Sonuç olarak hücre apoptozise dirençli bir fenotipe dönüşür.(1)

Son olarak nitrik oksit sentezinin öncüsü olan arjinin üre siklusunda sentezlenir ve bu işlemin hız kısıtlayıcı basamağı karbamoil fosfat sentaz enzimidir. Enzim polimorfizmi PH duyarlılığında değişikliğe neden olabilir. (23)

2.3.PULMONER HİPERTANSİYON SINIFLAMASI

Pulmoner hipertansiyon klinik olarak sınıflandırılırken temel olarak ; PH ile ilişkili klinik durumlar birbirleriyle benzer patofizyolojik süreçlerine, klinik prezentasyonlarına, hemodinamik özelliklerine ve tedavi seçeneklerine dayalı olarak kategorize etmek amaçlanmaktadır.

Tablo 2.Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflaması(6)

GRUP 1 Pulmoner arteryel hipertansiyon
1.1.İdiyopatik
1.1.1.Vazoreaktivite testine yanıt vermeyenler
1.1.2.Vazoreaktivite testine akut yanıt verenler
1.2.Kalıtsal
1.3.İlaçlar ve toksinler ile ilişkili
1.4.1.Bağ doku hastalığı ilişkili
1.4.2.HIV ilişkili
1.4.3.Portal hipertansiyon ilişkili
1.4.4.Konjenital kalp hastalığı ilişkili
1.4.5.Şistomiyazis ilişkili
1.5.Venöz/kapiller tutulum özelliklerine sahip PAH(PVOD/PKH)
1.6.Yeni doğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu
GRUP 2 Sol kalp hastalığı ilişkili pulmoner hipertansiyon
2.1.1.Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
2.1.2.Düşük veya hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
GRUP 3 Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili pulmoner hipertansiyon
3.1.Obstrüktif akciğer hastalığı veya amfizem
3.2.Restriktif akciğer hastalığı
3.3.Obstrüsyon ve restriksiyon gösteren akciğer hastalığı
3.4.Hipoventilasyon sendromları
3.5.Akciğer hastalığı olmaksızın hipoksi(örn:yüksek rakım)
3.6.Gelişimsel akciğer bozuklukları
GRUP 4 Pulmoner arter tıkanıklıklarıyla ilişkili pulmoner hipertansiyon
4.1.Kronik tromboembolik PH
4.2.Diğer pulmoner arter tıkanıklıkları
GRUP 5 Mekanizması belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon
5.1 Hematolojik bozukluklar
5.2 Sistemik bozukluklar
5.3 Metabolik bozukluklar
5.4 Hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz kronik böbrek yetmezliği
5.5 Fibröz mediastinit
5.6 Pulmoner tümör trombotik mikroanjiopati

HIV:İnsan immün yetmezlik virüsü PH:Pulmoner hipertansiyon PKH:Pulmoner kapiler hemanjiomatoz PVOD:Pulmoner veno-oklüziv hastalık PAH:Pulmoner arteryel hipertansiyon

2.4. PULMONER HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Yapılan çalışmalar, tahmini PH prevalansının tüm dünya popülasyonunun %1'i kadar olduğunu ortaya çıkarmıştır. Kardiyak ve pulmoner sebeplere bağlı PH'nin 65 yaş üstü bireylerde daha sık olduğu gösterilmiştir. Tüm dünyada en sık PH nedeni olarak grup 2, yani sol kalp hastalıklarına bağlı PH görülmektedir. İkinci sıklıkta ise KOAH'ın öncülük ettiği grup 3 PH görülmektedir. PH altında yatan etiyolojik nedenlerden bağımsız olarak artmış mortalite ile ilişkilidir. Henüz gelişmekte olan ülkelerde, konjenital kalp hastalıkları, şistozoma veya HIV gibi bazı bulaşıcı hastalıklar ve yüksek rakımda yaşam maruziyeti yeteri kadar çalışması yapılmamış önemli PH etiyolojik nedenler arasında yer almaktadır.(26) Grup 1 PAH'ın yetişkinlerde insidansı milyonda yaklaşık olarak 6, prevalansı ise yaklaşık olarak 50 olarak tahmin edilmektedir. Kalıtsal PAH (KPAH) kadınları erkeklere göre 2 kat daha çok etkiler.(27) İdiyopatik PAH(İPAH) tüm grup 1 PH vakalarının yaklaşık olarak %50-60'ını oluşturur ve PAH'ın en yaygın alt tipi olarak bilinmektedir. İPAH'ı görülme sıklığı olarak bağ doku hastalıklarıyla ilişkili PAH takip eder.(27)PAH gelişiminde aşağıdaki bir grup ilaç ve toksik ajan suçlanmıştır ve bunların benzer mekanizma ile PH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.(28)

Tablo 3. PAH ile ilişkili ilaçlar ve toksinler

Kesin ilişkili	Olası ilişkili
Aminorex Benfluorex Dasatinib Deksfenfluramin Fenfluramin Metamfetamin Zehirli kolza yağı	Alkilleyiçi ajanlar(siklofosfamid,mitomisin C) Amfetaminler Bosutinib Kokain Diazoksit Hepatite karşı doğrudan etkili antiviral ajanlar C virüsü (sofosbuvir) Indirubin(Çin otu Qing-Dai) Interferon alfa ve beta Leflunomid L-triptofan Fenilpropanolamin Ponatinib Seçici proteazom inhibitörleri(karfilzomib) Çözücüler(trikloretilen) Sarı kantaron

Grup 2 sol kalp hastalığı ile ilişkili PH; Bu grup, azalmış ejeksiyon fraksiyonu(EF) olan kalp yetmezliği (DEFKY) veya korunmuş EF'li (KEFKY) kalp yetmezliği olan ve kalp kapak hastalığı olan hastaları içerir.PAH grubuyla kıyasladığımızda bu grupta ; yaşlı nüfus ,kadın cinsiyet,sistemik hipertansiyon ve metabolik sendrom daha sık görülmektedir.Kombine pre-post kapiller olanlarının prognozu çok daha kötüdür.(29) Semptomatik mitral kapak hastalığı ve aort kapak stenozu olanlarda grup 2 PH oldukça sık görülür.(30)

Grup 3 akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili PH; kronik akciğer hastalığı, hipoksemi ve/veya uykuda solunum bozukluğuyla ilişkili pre-kapiller PH olarak tanımlanmaktadır.Akciğer hastalığı olanlarda hafif PH yaygın olarak izlenmektedir.4.evre KOAH'lı hastaların yaklaşık %90'ında hafif-orta dereceli, yaklaşık %5 inde ise ciddi PH izlenmekle birlikte KOAH'lılarda PH gelişimi kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. İdiyopatik pulmoner fibrozislilerde(İPF),PH hastaların büyük kısmında görülmesine karşın çoğunluğunda hafif dereceli PH izlenmiş ve KOAH'lılardan farklı olarak İPF'lilerde PH ciddiyeti hastalık şiddetiyle ilişkili görülmemiştir. Obstrüktif uyku apnesi olan hastaların %30'unda herhangi bir primer akciğer hastalığı veya sol ventrikül disfonksiyonuna neden olan kalp hastalığı olmasada PH izlenir.(29)

Grup 4 kronik pulmoner arter tıkanıklığıyla ilişkili pulmoner hipertansiyon(KTEPH);Pulmoner emboli sonrası trombüsün çözülmemesi,aksine arteriyel obstrüksiyon ve remodeling oluşmasıyla meydana gelir. Akut pulmoner emboli sonrası ilk 2 yıl içerisinde hastaların %0.1 ile %9.1 arasında izlendiği raporlanmıştır.(29)

Grup 5 mekanizması belirsiz ve/veya çok yönlü olan PH; gelişim mekanizması net değildir,hastalık sekonder olarak pre veya post kapiler basınçları arttırabileceği gibi direkt olarak pulmoner vasküler yatakta değişikliklere de neden olabilir. Başlıca nedenlerinden sarkoidoz ve orak hücreli anemi bu grupta yer almaktadır. (29)

2.5.PULMONER HİPERTANSİYON GENETİĞİ

TGF-beta reseptör süper ailesinden olan ve aktivin, inhibin,BMP gibi sitokinlerin bağlandığı BMPR-2 proteinini kodlayan 2q33 kromozomu BMPR-2 geninde gelişen germline mutasyonlar, idiopatik PH hastalarının yaklaşık %40'ında kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon (KPAH) hastalarının ise %70'inde görülmektedir.(31)BMPR-2,ALK1,ENG,Smad8 genleri TGF-beta sinyal yolağında görev alan proteinleri kodlar.Sinyal yolağı başlıca düz has hücrelerinde anormal proliferasyon ve endotel hücrelerinde apoptoz ile ilişkilendirilmiştir.(22)BMPR-2 mutasyonunda pulmoner arteriyel düz kas hücre proliferasyonu artar, endotel hücre metabolizması değişir.Ayrıca immün sistem hücrelerinde toplanma ve fibroblastlarda inflamasyon meydana gelir.PH gelişmesine yatkınlık oluşur.Klinik olarak BMPR-2 mutasyonu olanlarda sağ ventrikül fonksiyonları ve PH prognozu daha kötü seyreder.140'tan fazla BMPR-2 mutasyonu tanımlanmıştır ve haploid yetersizliğinde PAH gelişmesi için duyarlılık artar.(32)

Diğer yandan BMPR-2 geninde mutasyon taşıyanların yaklaşık olarak %80'i genotipik olarak pozitif olsalar bile bu durum fenotip olarak hastalık özelliklerine yansımadağı, sadece %10-20'lik bir bölümünde PAH geliştiği gözlenmiştir. Bu durum BMPR-2 mutasyonu olanların hastalığa duyarlı olduğunu ancak hastalığın fenotip olarak ortaya çıkması için çevresel veya genetik olarak ek tetikleyicinin gerektiğini düşündürmektedir.(22,23,31)Ayrıca östrojenin normal BMPR-2'yi inhibe etme özelliği olduğundan dolayı mutasyona

sahip olanlardan kadınlar PAH gelişimi açısından erkeklere göre daha duyarlıdır.(1)

Activin receptor-like kinase 1 (ALK1), endoglin (ENG), SMAD aile üyesinden SMAD9, caveolin 1 (CAV1) ve potasyum kanalı alt ailesindenKCNK3 kodlayan gen mutasyonları KPAH'a neden olabilir. Diğer yandan TGF-beta süper ailesinin de üyesi olan ALK1,kalıtsal hemorajik telenjektazi ile ilişkilendirilmiştir. Ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 2 α kinaz 4(EIF2AK4) mutasyonunun kalıtsal olarak tip 1 PH nedenlerinden pulmoner veno-okluziv hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiomatozise sebep olduğu gösterilmiştir.KTEPH hastalarında trombofiliye neden olabilecek protein C ve protein S mutasyonları tetkikedilmelidir.KTEPH ayrıca kan grubu 0 harici olan bireylerde daha yaygın olabilir. Son olarak Japonya'da yapılan bir araştırmada HLA-B*5201 pozitif olanlarda KTEPH sıklığının arttığı ve bu hastaların çoğunluğunun kadın olduğu gösterilmiştir.(31)

2.6.PULMONER HİPERTANSİYONDA TANI

2.6.1.Pulmoner Hipertansiyon Tanısı

PH'nin tanısal yaklaşımında 2 temel hedefe odaklanılmalıdır.Birinci hedef;PAH,KTEPH ve diğer ciddi PH sebeplerine bağlı olabilmesi açısından erken dönemde şüphe etmek ve hızla PH merkezlerine bu hastaları yönlendirmektir.İkinci hedef;özellikle grup 2 ve grup 3 PH hastaları olmak üzere hastalığın nedenini bulmak eşlik eden komorbiditeleri tespit etmek, uygun risk sınıflamasını yapmak ve bununla beraber uygun tedavi seçimine karar vermektir.(6)

2.6.2.Pulmoner Hipertansiyon Kliniği

PH hastaları genel olarak nefes darlığı gibi spesifik olmayan semptomlarla başvurur. PH semptom ve işaretleri RV yetersizliğiyle pozitif ilişkili seyreder. (19)Hastalığın merkezindeki semptom, git gide daha az efor ile ortaya çıkan progresif olarak artan dispnedir. Diğer işaret ve semptomlar hastalığın ciddiyeti ve evresine göre ortaya çıkar. (33)

Semptomlar ;

- Efor dispnesi(Hastaların %60'ında başlangıç olarak ortaya çıkar.)(34)
- Halsizlik ve çabuk yorulma
- Öne eğilmek ile ortaya çıkan dispne(bendopne)
- Göğüs duvarında palpasyon
- Egzersiz ile tetiklenen abdominal distansiyon ve bulantı
- Hemoptizi
- Vücutta sıvı tutulumuna bağlı kilo alımı
- Egzersiz sırasında veya hemen sonrası meydana gelen senkop
- Sol ana koroner arterin dinamik basısına bağlı egzersiz ile ortaya çıkan göğüs ağrısı
- Sol laringeal rekürren sinirin basısına bağlı ses kısıklığı
- Bronkus kompresyonuna bağlı wheezing,öksürük,alt solunum yolu enfeksiyonları ve atelektazi(6)

TABLO 4.Pulmoner Hipertansiyon Bulguları(34)

PH bulguları	RV yetmezlik bulguları
<ul style="list-style-type: none"> -Santral, periferik veya mix siyanoz -İkinci kalp sesinin pulmoner komponentinin belirginleşmesi -Sağ venrikülde S3 duyulması -Sistolik triküspit yetmezlik üfürümü duyulması -Diyastolik pulmoner yetmezlik üfürümü duyulması 	<ul style="list-style-type: none"> -Jugüler venöz distansiyon ve pulsatilite -Hepatomegali -Asit -Periferik ödem -Abdominal distansiyon
PH gelişmesine sebep olan nedene ait bulgular	Ciddi RV yetmezlik bulguları
<ul style="list-style-type: none"> -Digital clubbing: Siyanotik konjenital kalp hastalığı, bronşektazi, fibrotik akciğer hastalığı, PVOD veya karaciğer hastalığı -Diferensiyal siyanoz: PDA/Eisenmenger sendromu -Üfürüm, wheezing, ral: akciğer veya kalp hastalığı -Dvt, venöz yetmezlik: KTEPH -Telenjektazi: Kalıtsal hemoraji telenjektazi (özellikle ağız mukozasında), Sistemik skleroz -Sklerodaktili, digital ülser, Raynaud fenomeni: Sistemik skleroz -Testiküler atrofi, palmar eritem: Portal HT 	<ul style="list-style-type: none"> -Periferik siyanoz -Baş dönmesi -Solgunluk -Soğuk ekstremiteler -Uzamış kapiller dolum zamanı

2.6.3.Pulmoner Hipertansiyonda Elektrokardiyografi

Normal EKG bulguları PH'yi dışlamaz.(35) EKG'de anormal bulgular görme olasılığımız ileri evre PH'de erken evre PH'ye göre daha fazladır.(36)

EKG anormallikler:

- P pulmonale (DII'de P >0.25 mV)
- Sağ aks kayması(QRS aksı >90 derece)
- Sağ dal bloğu (V1 rSR veya qR)
- Sağ ventrikül hipertrofi bulguları(V1 R/S >1,V1 R+V5 S >1)
- Sağ ventrikül strain(V1-V4 ve 2,3,avF'de T negatifliği veya ST segment depresyonu)
- Hastalığın ileri evre olduğunu düşündüren QTc uzaması ve QRS genişlemesi olarak sıralanabilir.

PH'de ventriküler aritmiler nadirdir. Supraventriküler aritmiler ventricular flutter hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülebilir.5 yıl içerisinde atrial fibrilasyonun kümülatif insidansı hastaların %25 i kadardır.(36,37)

PAH'de sağ ventrikül hipertrofi ve sağ aks kayması sırasıyla %87 ve %79 oranlarında görülebilir. Ancak EKG'de bu bulguların olmaması PAH'yi dışlamaz. Yapılan bir çalışmada normal EKG bulgularına sahip 8 hastada sağ kalp kateterizasyonunda ciddi PAH olduğu ortaya çıkmıştır.Diğer yandan EKG bulgularının olması prognostik olarak bize yardımcı olabilir. Sağ ventrikül hipertrofisinin PH'ye bağlı ölümden 4.3 katlık bir artış ile ilişkili olduğu görülmüştür.(34)

2.6.4.Pulmoner Hipertansiyonda Göğüs Radyografisi

Akciğer x-ray filmi PH'li pek çok hastada anormal bulguları gösterse de, normal x-ray bulguları PH'yi dışlamamaktadır. (38)

PH hastalarının %90'ında anormal akciğer x-ray film bulguları vardır. Genişlemiş pulmoner arterler,dilate sağ atrium, periferik pulmoner vasküler işaretlerde belirginleşme sıklıkla PH'lilerin akciğer filmlerinde görülür. Asimetrik oligemi varlığıKTEPH düşündürür. Lateral grafide PH nedeniRV hipertrofisine bağlı retrosternal boşluğun kaybolması görülebilir.Gerilmiş akciğerler ve düzleşmiş diyafram PH'nin altta yatan nedeni olan KOAH'ın belirtisi olabilir. Öne çıkan retiküler kalınlaşmalar interstisyel akciğer hastalığını düşündürülebilir. Kerley-B çizgileri,pulmoner parankimal ödem,kardiyak silüette artma,plevral efüzyon varlığı PH'nin altta yatan nedenlerinden konjenital kalp hastalığı veya konjestif kalp yetmezliğine bağlı ortaya çıkabilir.(19)

2.6.5.Pulmoner Hipertansiyonda Pulmoner Fonksiyon Testleri ve Arteryal Kan Gazı

PH gruplarını ayırt etmek, hastaların oksijen ihtiyaçları ve hastalığın şiddetini tespit etmek için pulmoner fonksiyon testleri ve arteryel kan gazı tetkiki önemle gerekmektedir.PH şüphesi olan hastalara yaklaşımda zorlu spirometre,arteryel kan gazı bakısı ,akciğer difüzyon kapasitesi için karbon monoksit difüzyon testi(DLCO),vücut pletismografisi öncelikli olarak incelenmesi gereken tetkiklerdendir. PAH'desolunum fonksiyon testleri genellikle normal olmak izlenmek ile birlikte hafif derece restriktif,obstrüktif veya kombine paternde anormallikler gözlemlenebilir. Konjenital kalp hastalıklarına bağlı PH'de daha ciddi pulmoner fonksiyon test anormallikleri gözlenir.

DLCO; PAH'da genellikle hafif derece düşük olsa da normal gözlemlenebilir.(39) PH'nin çeşitli tiplerinde düşük DLCO değerlerinin izlenmesi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.(40) İleri derecede düşük DLCO (<%45); sistemik skleroz ilişkili PAH,pulmoner veno-okluziv hastalık(PVOD),tip 3 PH nedenlerinde intertisyel akciğer hastalığı ve/veya amfizem ve bazı PAH fenotiplerinde görülür. (41)

PAH hastalarının arter kan gazlarında parsiyel oksijen basıncı genellikle hafif azalmış veya normal gözlenmesiyle birlikte ciddi parsiyel oksijen basıncı düşüklüğü sağdan sola şant yapan nedenleri veya düşük DLCO ile seyreden klinik durumları düşündürür.

PAH'da alveolar hiperventilasyon gözlendiği için arter kan gazında parsiyel karbondioksit basıncı karakteristik olarak normalden düşük gözlenir.(6) PaCo₂ yüksekliği alveolar hipoventilasyonu yansıtır ve PH'ye sebep olan rahatsızlığa bağlı olabilir.PH'de uyku bozukluğu açısından polisomnografi veya gecelik oksimetri tetkiki yapılmalıdır.(42)

2.6.6.Pulmoner Hipertansiyonda Ekokardiyografi

PH'nin altta yatan etiyolojik sebeplerinden bağımsız olarak tüm tiplerinde, ekokardiyografi ile değerlendirebildiğimiz sağ ventrikül basınçlarında artma ve disfonksiyon gözlenir.(43) Sağ ventrikülün kompleks geometrisi ve retrosternal pozisyonu dolayısıyla 2 boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilmesinde bazı zorluklar mevcuttur. RV'nin lineer bazal ölçümünde >42 mm olması belirgin genişleme olarak değerlendirilir. Subkostal end-diastolik ölçümlerde RV kalınlığının>6 mm olması hipertrofi olduğunun göstergesidir. RV hareketliliği

bazalden apexe doğru olan longitudinal kılma ve sistolik kılma ile sınırlandırılmıştır.Triküspit anuler düzlem sistolik hareketi(TAPSE) ile RV'nin longitudinal kılması ölçülebilir.TAPSE ; triküspit anulusdaki tek bir noktanın sistolik hareketini serbest duvar,apikal ve mid bölgelerin katkısını gözardı ederek yansıtır.Sağ ventrikül fraksiyone alan değişimi (RVFAC) ve triküspit anulus düzleminden ölçülen doku doppler S' dalgası velositesi, RV'nin sistolik fonksiyonlarını gösteren diğer parametrelerdir.PH hastalarında RV diyastolik disfonksiyonu;doku doppler ile triküspit kapak lateral anulusunun erken diyastolik miyokardial velositesinin(E dalgası),erken diyastolik içe akım dalgasına(E') bölünmesi , yani E/E' oranı ile değerlendirilebilir.(37)

Pulmoner akım obstrüksiyonu olan hastaları hariç tuttuğumuzda, doppler ekokardiyografi PA basıncını ölçmede; sağ kalp kateterizasyonunda invaziv olarak ölçülen sPAB ve mPAB değerleriyle, ekokardiyografide ölçülen triküspit kaçak tepe velositesinin (TYV) ve sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon zamanı(RVOTat) değerlerinin birbiri ile korelasyona sahip olduğunun görülmesinden dolayı güvenilir bir noninvaziv görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. TY velositesi; RV sistolik basıncının modifiye Bernolli eşitliği yöntemiyle hesaplamasında kullanılır ve pulmoner kapak darlığı veya pulmoner akım çıkış yolu darlığı olmayanlarda RV sistolik basıncı sPAB'a eşit değerde kabul edilir.Anemik hastalarda sPAP olduğundan yüksek saptanabilir.TY velositesinin optimal ölçülebilmesi için, en iyi görüntünün ve maksimum velositenin alındığı pencereden,renkli dopplerde kaçak akımının en iyi tespit edildiği konumdan ve doppler transduserı mitral kapak sinyali baz alındığında daha medial ve inferior yerleşimli olacak şekilde ölçülmelidir.(2)

RV hipertrofinin bir diğer ekokardiyografik bulgusu olarak interventriküler septal kalınlaşma sayılabilir.Bu durumda interventriküler septum kalınlığının sol ventrikül posterior duvar kalınlığına oranı 1'in üzerinde görülür .

PH'de sağ ventrikül basınç gradientinin artmasına bağlı ;sol ventrikül(LV) parasternal kısa aks gözlemede D şeklinde görülür ve interventriküler septumda tüm kardiak siklus boyunca görülen sol ventriküle doğru itilme meydana gelir.PAH'da;Sağ atrium basıncı artışına bağlı lenfatik ve venöz drenajın azalmasının suçlandığı perikardiyal efüzyon veya mitral kapak prolapsusu(MVP) gözlenebilir.

PAH'da pulmoner kapakta kaçak ise yaygın olarak görülür .(2) TAPSE/SPAB oranı; TAPSE sağ ventrikülün kontraktıl fonksiyonunu,sPAB ise afterloadı yansıttığı için RV-PA eşleşmesini gösterir. Vena kava inferior(VCI) genişliği ve kollabasyonu sağ atrium(RA) basıncını yansıtır. Hepatik vende tersine akım ciddi triküspit kapak kaçacağını yansıtır. İnterventriküler septumun diyastolik itilmesi volüm yüklenmesini ,sistolik itilmesi basınç yüklenmesini düşündürür.(37)

PH tanısında ekokardiyografide kullanılan bazı formüller şu şekilde özetlenebilir ;

TABLO 5. PH ilişkili bazı parametrelerin hesaplama yöntemleri(2)

$SPAB=4X(TYV)^2+Tahmini\ sağ\ atrium\ basıncı(RAP)$
$RAP= IVC < 2.1\ cm\ ve > \%50\ den\ fazla\ kollabe\ oluyor\ ise\ tahmini\ 3\ mmHg$
$IVC > 2.1\ cm\ ve > \%50\ den\ fazla\ kollabe\ oluyor\ ise\ tahmini\ 8\ mmHg$
$IVC > 2.1\ cm\ ve < \%50\ den\ az\ kollabe\ oluyor\ ise\ tahmini\ 15\ mmHg$
$MPAB=0.61x(SPAB)+2mmHG\ veya\ 4x(PYV)^2+RAP\ veya\ 90-0.62x(RVOTat)$
$PVR=TYV/TVI(rvot)(cm)x10+ 0.16$
$PKUB=1.9 + (1.24 X E/E')$

sPAB:Sistolik pulmoner arter basıncı,mPAB:Ortalama pulmoner arter basıncı,RAP:Sağ atrium basıncı,PVR :Pulmoner vasküler direnç,PKUB:Pulmoner kapiler uç basıncı,IVC: Vena kava superior

TABLO 6. Semptomatik Hastada Ekokardiyografik Olarak PH Olasılığı (36)

TRV(m/sn)	PH ile ilgili ek EKO bulguları varlığı	Ekokardiyografik olarak PH varlığı
< 2.8 veya ölçülemeyen	Yok	Düşük olasılık ile PH +
< 2.8 veya 2.9-3.4	Var Yok	Orta olasılık ile PH +
2.9-3.4 >3.4	Var Var/Yok	Yüksek olasılık ile PH +

PH: Pulmoner hipertansiyon ,TRV: Triküspit yetmezlik velositesi

TABLO 7. PH da Ekokardiyografik Olasılık Skoru Diagnostik Algoritması(36)

Düşük Olasılık ile PH+	Semptomu yok ise başka tanı düşün	Semptomu var ise ekokardiyografi takibi yap
Orta Olasılık ile PH+	Semptomu yok ise ekokardiyografi takibi yap	Semptomu var ise sağ kalp kateterizasyonu yap
Yüksek Olasılık ile PH+		Semptom varlığından bağımsız olarak sağ kalp kateterizasyonu düşün

PH: Pulmoner hipertansiyon

Transtorasik ekokardiyografide PH ilişkili bulgular(6,43):

- Parasternal uzun aks ölçümünde sağ ventrikülde genişleme saptanması
- Apikal 4 boşluk görüntülemede bazalden yapılan ölçümde RV/LV oranının > 1 olması
- Septumun sol ventriküle (LV) doğru itilmesi, D şeklinde görünüm ve parasternal kısa aksdan ölçülen sol ventrikül ekzantriste indeksinin (LVEI) 1.1'den büyük olması
- Subkostal görüntülemede VCI'de dilatasyon görülmesi ve inspiratuar kollapsın izlenmemesi, sağ ventrikül kalınlığının 5 mm'nin üzerinde olması.
- Sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon zamanı(RVOTat) < 105 msn olması.
- RVOT'ta mid-sistolik çentiklenme görülmesi pre-kapiller PH lehinedir.
- Dört boşluk görüntülemede RVFAC'nin $< \%35$ 'ten küçük olması
- M-mod ile ölçülen TAPSE'nin < 18 mm olması.
- Doku doppler ile yapılan ölçümde triküspit anulus tepe sistolik velositesinin(TDIS' velosite) < 9.5 cm/sn olması.
- Dört boşluk görüntülemede sağ atrium alanının 18 cm^2 'den büyük olması.
- Perikardiyal efüzyon varlığı
- Cw (Devamlı dalga) doppler ile yapılan ölçümde TRV'nin 2.8 m/sn'den yüksek olması.(6)

TABLO 8.Ekokardiyografide Pulmoner Hipertansiyon Düşündüren Ek Bulgular(6)

Ventrikül Değerlendirme	Pulmoner arter Değerlendirme	VCI ve Sağ atrium Değerlendirme
PH Düşündüren Bulgular	PH Düşündüren Bulgular	PH Düşündüren Bulgular
RV/LV bazal oranı >1	RVOTat< 105 ms	VCI > 2.1 cm ve %50'den az kollabe olması
LVEİ > 1.1	Erken diyastolik pulmoner yetmezlik velositesi > 2.2 m/sn	End diyastolik ölçümde RA alanı >18 cm ²
TAPSE/SPAB < 0.55	Pulmoner arter genişliği aort kök genişliğinden fazla olması ve pulmoner arter genişliği > 25 mm olması	

RV :Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül,VCI :Vena kava inferior,RA : Sağ atrium, RVOTat : Sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon zamanı,LVEİ: Sol ventrikül ekzantrisitite indeksi,TAPSE :Triküspit kapak anuler düzlem sistolik yer değiştirme,SPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

2.6.7. Pulmoner Hipertansiyonda Kontrastsız ve Kontrastlı Akciğer Tomografik Değerlendirmesi ve Dijital Substraksiyon Anjiografi

Bilgisayarlı tomografide PH düşündürücü bulgular; PA boyutunda artma,sağ kalp boşluk boyutlarında artma ve pulmoner arter çapının aort çapına oranının > 0.9 olması şeklinde sıralanır.(38) PA çapının ≥ 30 mm olması,sağ ventrikül çıkış yolu duvar kalınlığının ≥ 6 mm olması ve RV/LV oranının ≥ 1 veya septumun 140 derecenin üzerinde deviye olması PH varlığı açısından büyük ihtimalle öngörücüdür.(44)

Pulmoner arter çapının ortalama genişliği Framingham Kalp Çalışmasına göre erkeklerde 29 mm kadınlarda 27 mm'dir ve PAH'da sıklıkla ana pulmoner arter genişlemiş görülür. Pulmoner arter genişlemesinin yokluğu PH'yi dışlamamak ile birlikte pulmoner arter genişlemesinin genç kadınlarda idiopatik olarak,soldan sağa şant yapan nedenlerde ve bazı bağ doku hastalıklarında PH olmadan da görülebileceği unutulmamalıdır. Ana pulmoner arterin doğru ölçümü;pulmoner arter bifurkasyon seviyesinden,pulmoner damarın uzun aksına dik,asendan aortanın lateralinden yapılmalıdır.Kontrastsız görüntüleme damar duvarı da ölçüme alınır,intraluminal ölçüm için kontrastlı görüntüleme yapılır.(19)

Pulmoner arter genişlemesi sol ana koroner artere dışarıdan bası yaparak göğüs ağrısına neden olabilir. PA çapı 40 mm ve üzerinde olan hastalarda sol ana koroner arterde görülen %50 ve fazlasındaki daralma PA genişlemesine bağlı sol ana koroner arter basısı olarak değerlendirilir.(38)

Kontrastsız akciğer tomografisi parankimal akciğer hastalıklarına bağlı PH'yi saptamada sentrilobüler buzlu cam alanlarını, septal çizgileri, lenfadenopatileri göstermesiyle oldukça faydalı olur. (38)

Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiografi(BTPA), KTEPH'te görülen trombüs gibi direkt dolum defekti bulgularını veya mozaik perfüzyon,bronşial arterlerde genişleme gibi indirekt dolum defekti bulgularını saptar.Diğer yandan kalp içi şant yapan rahatsızlıkları,anormal pulmoner venöz dönüş durumları gibi kardiyovasküler anomalileri saptar.(45) Mozaik perfüzyon,azalmış perfüzyona bağlı farklı düzensiz görülen alanlar,KTEPH hastalarında çok daha yaygın görülmesine rağmen PAH hastalarının yaklaşık olarak %12'sinde bulunur.(19)

Dijital substraksiyon anjiografi kullanılmaktaki temel amaç KTEPH tanısı koymak ve tedavi yaklaşım seçeneklerini değerlendirmektir. (46)

Tablo 9.Klinik Duruma Göre PH Düşündüreren Pulmoner Arter Eşik Değerleri(38)

BT Kriteri	PH açısından düşük riskli popülasyonlar için	PH açısından orta riskli popülasyonlar için	PH açısından yüksek riskli popülasyonlar için	PH şüphesi varlığında
Pulmoner Arter Çapı(mm)	>34 mm olması	>32 mm olması	>30 mm olması	Pulmoner arter çapının geniş olmaması PH'yi dışlamaz
PA/Ao	>1.1 olması	> 1.0 olması	>0.9 olması	PA/Ao oranı normal olması PH'yi dışlamaz

PA/Ao :Ana pulmoner arter çapının asendan aorta çapına oranı

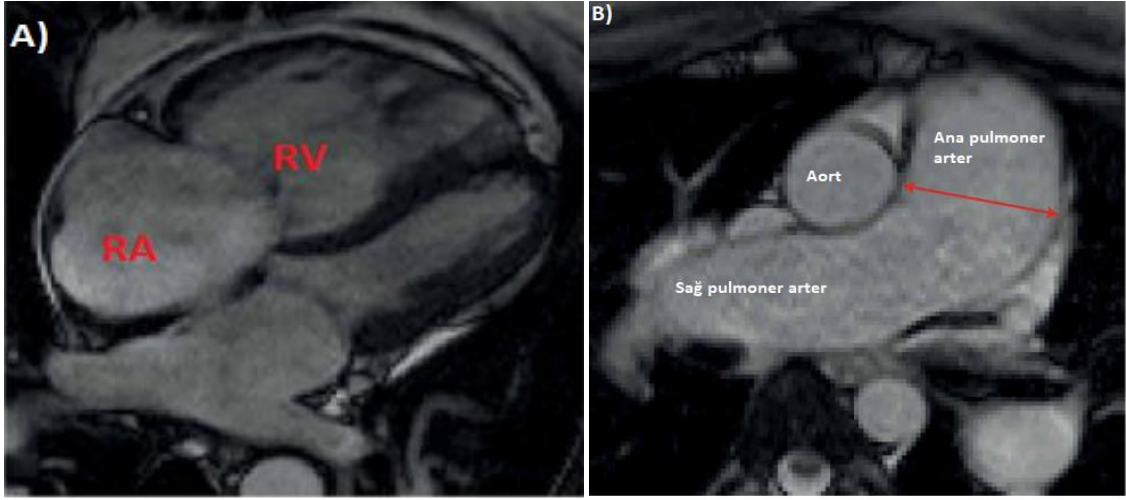
2.6.8.Pulmoner Hipertansiyonda Kardiyak Manyetik Rezonans (MR)

Kardiyak MR, ekokardiyografi gibi akustik pencereden etkilenmemesi ve boyutsal çözünürlüğünün daha yüksek olması nedeniyle noninvaziv görüntüleme öne çıkmaktadır.(47)

Kardiyak MR görüntüleme sayesinde aynı anda hem ventrikül hemde atriumların fonksiyonu, morfolojisi ve boyutları hakkında fikir sahibi olabiliriz.Ayrıca kardiyak MR bize PA,aorta,vena kavadaki kan akımını değerlendirerek kalbin stroke volümünü yani atım hacmini,kalp içi şantlarını ve geriye kaçak kan akımını gösterebilmesi nedeniyle kıymetli bir noninvaziv tetkiktir. Kontrastlı MR anjiyografi ile pulmoner perfüzyon görüntüleme yönteminin birlikte kullanılmasıyla geç gadolinyum fazındaki miyokard tutulumu da incelenerek pulmoner damarlar ve kalp birlikte değerlendirilebilir. (48)

Kardiyak MR geç gadolinyum fazında miyokard tutulumuna bakılarak sağ ventriküldeki fibrozis görülebilir. Kardiyak MR ile tüm kardiyak yapılar ayrıntılı olarak değerlendirilebildiğinden ,sağ ventrikül kütlesi ,sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sağ ventrikül hacmini incelemeye en değerli noninvaziv tetkik olarak kabul edilmektedir.(37)

Kardiyak MR görüntüleme, interventriküler septal itilme görülmesi sistolik pulmoner arter basıncının 67 mmHg olduğunu yansıtır. Diğer yandan sağ ventrikül kütlesinin sol ventrikül kütlesine oranının ise 0.6'dan yüksek olması ise %84 sensitivite ve %71 spesifite ile PH belirtisi olarak değerlendirilmektedir.(47)



ŞEKİL 1.A-Kardiak MR da görülen RA/RV genişlemesi (RA: Sağ atrium ,RV: Sağ ventrikül)

ŞEKİL 1.B-Kardiak MR da görülen ana ve sağ pulmoner arter genişlemesi

TABLO 10.PH tanısında:Ekokardiyografi,Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi(BTPA) ,Kardiak MR karşılaştırılması(47,49)

	EKOKARDİYOĞRAFI	BTPA	KardiakMR
PHtespit gücü	+++	+	+
Akciğer parankim değerlendirilmesi	-	++	+/-
Akciğer vaskülerite değerlendirilmesi	-	++	++
PH etiyolojisini aydınlatma gücü	+	+++	++
Kalp boşluklarını ve olası şantları değerlendirme	++	+	+++
Pulmoner basınç ölçümü	++	-	PH Düşündüren Bulgular
Avantajları	Kolay ulaşım,radyasyon olmaması,invaziv olmaması	Akciğer parankim ve damar yapısını beraber gösterebilmesi	Radyasyon olmaması, kardiak yapı/fonksiyona hakim olması,pulmoner akım hesaplarının yapılabilmesi
Dezavantajları	Doğru ölçümlerin alınmasının zorluğu, görüntüleyici klinisyene göre değişebilmesi	Hemodinamiyi yansıtmaması, kontrast madde kullanımı, radyasyon	Akciğer değerlendirilmesi

(- yararsız, +- yararı tartışmalı, + kısıtlı yararlı, ++ orta derece yararlı, +++ çok yararlı)

2.6.9.Pulmoner Hipertansiyonda Ventilasyon/ Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q)

PAH yönünden şüphelenilen veya PH tanısını yeni alan her hasta da KTEPH'i dışlamak için ventilasyon/ perfüzyon (V/Q) sintigrafisi ekilmelidir. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi KTEPH hastalarını yakalamada BTPA'ya göre daha duyarlıdır. Normal veya düşük olasılıklı V/Q çoğunlukla KTEPH tanısını ekarte ettirebilmesi ile beraber perfüzyon defektinin eşlik ettiği yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi KTEPH hastalarını yakalamakta oldukça duyarlıdır.(19)

Akciğer parankimal hastalığı olmayan hastalarda normal paternde görülen V/Q sintigrafisi negatif öngörücü değeri %98 olacak kadar yüksek bir ihtimal ile KTEPH'i dışlamaktadır. PAH hastaların çoğunluğunda V/Q sintigrafisi normaldir veya lekeli paternde izlenir. (50)

KTEPH tanısı koymanın yanında akut pulmoner embolinin tanısında akciğer röntgen filmi ile V/P sintigrafisinin birlikte kullanımı oldukça yararlıdır. Ventilasyonun korunduğu, akciğer vasküler segment veya segmentlerinde perfüzyonun bozulduğunun görüldüğü bulgular yüksek ihtimalle pulmoner emboli düşündürür. Normal akciğer filmine sahip ve V/P sintigrafisi normal veya normale yakın hastalarda %90-100 arası sensitivite,%94-100 arası spesifite ile KTEPH dışlanır.(51)

2.6.10.PH'de Noninvaziv Görüntüleme Yöntemlerinin Birbirleriyle Kıyaslanması

PH tanısında birçok noninvaziv görüntüleme tekniği kullanılmaktadır. Akciğer filmi PH'de çoğunlukla ilk istenen görüntüleme yöntemi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Altta yatan akciğer parankimal hastalığı ,periferik vasküler kaybı gösterip diğer yandan kalbe ait morfolojik değişiklikler hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. BTPA vasküler yapıları,pulmoner arter genişlemesini,ana pulmoner arterin asendan aortaya oranını,sağ ventriküldeki morfolojik değişiklikleri bize gösterir. V/Q sintigrafisi perfüzyon defektini tespit ederek KTEPH tanısında en yararlı tetkiktir. Kardiak MR kalp boşluklarının anatomisi ve fonksiyonlarıyla ilgili bize değerli bilgiler sağlar.

Aşağıdaki tabloda PH'de kullanılan noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin birbirleriyle mukayesine yer verilmiştir.(38,47,49)

	Akciğer Filmi	V/Q Sintigrafi	Kardiak MR	BTPA
PH tespiti	+	-	+	+
Akciğer parankim	+	-	-	+++
Kalp boşlukları	+	-	+++	++
Pulmoner damarlar	+	+	++	+++
Mediasten	-	-	+++	+++
PH etiolojisine ulaşma	++	++	++	+++
Avantajları	Kolay erişim	KTEPH tanısı	Radyasyon olmaması, etioloji aydınlatma gücü	Etiyoloji aydınlatma gücünün yüksek olması
Zayıflıkları	PH etiolojisiyle ilgili sınırlı bilgi vermesi	Hastaların komorbid durumlarına bağlı sınırlamalar	Akciğer parankimine dair limitli bilgi vermesi	Hemodinamik değerlendirme ve distal subsegmentel arterlerin değerlendirmesinde sınırlılık
Minimum efektif radyasyon maruziyeti(m/Sv)	0.05	2.2	0	2-5

(- yararlısız,+ limitli yararlı,++ hafif yararlı,+++ çok yararlı,V/P:ventilasyon perfüzyon,PH:pulmoner hipertansiyon,BTPA :Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi,KTEPH :Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon)

2.6.11.Pulmoner Hipertansiyonda Kan Testleri ve İmmünoloji

PH yönünden yeni tanı almış her hastada hastalığa eşlik eden komorbid durumları, PH etyolojisiyle ilgili olası nedenleri ve olası PH'ye bağlı komplikasyonları tespit etmek için kan tetkiki yapmak gereklidir. Kan testlerinde; hemogram, serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid hastalıkları yönünden tiroid uyarıcı hormonu, anemi yönünden demir parametreleri ve kalp yetmezliği yönünden BNP/NT-proBNP bakılmalıdır. Karaciğer yetmezliği yönünden hepatit virüs ve PAH ilişkili HIV virüs dahil seroloji görülmelidir. Otoimmün nedenleri dışlamak amacıyla anti-nükleer, anti-sentromer, anti-Ro antikorlarına bakılmalıdır. KTEPH düşünülen hastalarda trombofili paneli bakılmalı ve antifosfolipit sendromu araştırılmalıdır.(6)

2.6.12.Pulmoner Hipertansiyonda Batın Ultrasonografi (USG)

Batın USG karaciğer siroz, portal hipertansiyon gibi PH ilişkili klinik durumların şüphesinde yapılmalıdır. Açık ve tıkalı hepatic ven arası basınç gradienti batın USG'de ortaya çıkar. İdiyopatik ve kalıtsal PAH'lı hastalar arasında hafif dereceli splenomegali yaygın olarak batın USG'de tespit edilmektedir.(47)

2.6.13.Pulmoner Hipertansiyonda Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

PAH'ın erken evre tanısında egzersiz intolerans testleri bize fayda sağlar. Kardiyopulmoner egzersiz testleri, ileri evre egzersiz intoleransı olan hastalarda bile ciddi komplikasyonlar görülmeden tekrarlanabilir şekilde güvenle uygulanabilir. Bisiklet ergonometri egzersiz testinde maksimum oksijen tüketimindeki azalma NYHA fonksiyonel sınıflaması ile korelasyon gösterir. Ayrıca idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda end tidal

karbondioksit basıncı hastalığının ciddiyetini yansıtacak şekilde belirgin olarak azalmış görülür. Basit ve pratik bir diğer kardiyopulmoner egzersiz testi de 6 dakika yürüyüş testidir(6DKYT). Bisiklet ergonometri egzersiz testindeki maksimum oksijen tüketimiyle yürüyüş mesafesi korelasyon gösterdiği kadar; PVR, NYHA fonksiyonel sınıf, ortalama sağ atrium basıncı (RAP) gibi değerlendirmeler ile de korelasyon gösterir.PAH'ın 3 aylık tedavisi sonrası 6 dk yürüme mesafesinin 380 metreden ,bisiklet ergonometri testinde tepe oksijen alımınının 10.4 ml/dk/kg'dan düşük olması kötü sağ kalım ile ilişkili tespit edilmiştir.(34)

PAH'lı hastalar karakteristik olarak kardiyopulmer egzersiz testinde; düşük oksijen nabızı ve düşük pik oksijen alımına, diğer yandan düşük endtidal karbondioksit basıncı ve karbondioksit için yüksek ventilasyon eşdeğerine sahiptir.Bu bulgulara sahip PAH'lı hastalar pulmoner vasküler rahatsızlıklar yönünden değerlendirilmelidir.(52)

2.6.14.Pulmoner Hipertansiyonda Pulmoner Fonksiyon Testleri ve Arteriyel Kan Gazı

PH gruplarını ayırt etmek, hastaların oksijen ihtiyaçları ve hastalığın şiddetini tespit etmek için solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazı tetkiki gerekmektedir.PH şüphesi olan hastalara yaklaşımda zorlu spirometre,arteriyel kan gazı bakısı ,akciğer difüzyon kapasitesi için karbon monoksit difüzyon testi(DLCO),vücut pletismografisi öncelikli olarak yapılması gereken tetkiklerdendir.

PAH'da solunum fonksiyon testleri genellikle normal olmakla birlikte hafif derece restriktif, obstrüktif veya kombine paternde anormallikler gözlemlenebilir.

Konjenital kalp hastalıklarına bağlı PH'de daha ciddi pulmoner fonksiyon test anormallikleri gözlenir. DLCO; PAH'da genellikle hafif derece düşük olsa da normal gözlemlenebilir.(39)

PH'nin çeşitli tiplerinde düşük DLCO kötü prognoz ile ilişkilidir.(40)İleri derecede düşük DLCO(<%45) sistemik skleroz ilişkili PAH,pulmoner veno-okluziv hastalık,tip 3 PH nedenlerinde intertisyel akciğer hastalığı ve/veya amfizem ve bazı PAH fenotiplerinde görülür.(41)

PAH hastalarının arter kan gazlarında parsiyel oksijen basıncı genellikle hafif azalmış veya normal gözlenmesiyle birlikte; ciddi parsiyel oksijen basıncı düşüklüğü sağdan sola şant yapan nedenleri veya düşük DLCO ile seyreden klinik durumları düşündürür.

PAH'da alveolar hiperventilasyon gözlendiği için arter kan gazında parsiyel karbondioksit basıncı karakteristik olarak normalden düşük gözlenir.(6)

PaCo₂ yüksekliği alveolar hipoventilasyonu yansıtır ve PH gelişimine neden olan rahatsızlığa bağlı olabilir. Uyku bozukluğu şüphesinde polisomnografi veya gecelik oksimetri tetkiki yapılmalıdır.(6)

2.6.15.Pulmoner Hipertansiyonda Sağ Kalp Kateterizasyonu, Vazoreaktivite Testi, Egzersiz ve Sıvı Yükleme

2.6.15.1.Sağ Kalp Kateterizasyonu

PH tanı ve sınıflandırmasında altın standart tanı yöntemi olarak sağ kalp kateterizasyonu kabul edilmektedir. PH ile ilgili endikasyonlarına ek olarak kalp veya akciğer nakline aday hastaların işlem öncesi hemodinamik olarak değerlendirilmesi ve konjenital kalp hastalığı olan hastaların intrakardiyak şant durumunun değerlendirilmesi bilinen diğer endikasyonlarıdır. PH ile ilgili yetkin kliniklerde yapıldığında işlemin yan etki sıklığı %1,1 ve kateterizasyon ilişkili mortalite %0,055 kadardır. Sağ kalp boşuklarında bulunan trombus veya tümör, son 1 ay içerisinde takılmış kalp pili durumu, mekanik sağ kalp kapağı veya bilinen aktif enfeksiyon varlığı sağ kalp kateterizasyonu için kontrendike durumları oluşturmaktadır. İşlem ile ilgili en kötü komplikasyon pulmoner arter perforasyonudur. Sırt üstü yatar durumda sıfır referans seviyesi için hastaların çoğunda RA'ya denk gelen orta göğüs hizası referans olarak alınmalıdır. Tüm kardiyopulmoner hemodinamiye hakim olabilmek için sağ kalp kateterizasyonu sırasında aşağıdaki tabloda belirtilen ölçümlerin hepsi kayıt altına alınıp gerekli hesaplamalar yapılmalıdır .(53–55)

Kardiak debi ardarda alınan en az 3 ölçümün ortalama değeri kabul edilerek direkt Fick veya termodilüsyon yöntemiyle hesaplanmalıdır. Her ne kadar indirekt Fick yöntemi termodilüsyon yöntemi kadar güvenilir bulunmasa da termodilüsyon yöntemi kardiak şant varlığında kullanılamaz.(56)

PVR ve PKUB her hastada ölçülmelidir. PKUB'nin ekspiryum sonunda ve hasta nefesini tutmuş durumdayken ölçülmesi gerekir.(57)

TABLO 12. Sağ Kalp Kateterizasyonundan Alınan Hemodinamik Ölçümler ve Normal Değerleri.(6)

ÖLÇÜLEN DEĞİŞLENLER	NORMAL DEĞERİ
Sağ atrium basıncı	2-6 mmHg
Pulmoner arter sistolik basıncı	15-30 mmHg
Pulmoner arter diyastolik basıncı	4-12 mmHg
Pulmoner arter ortalama basıncı	8-20 mmHg
Pulmoner kapiler uç basıncık-	≤ 15 mmHg
Kardiak output	4-8 litre/dakika
Mix venöz oksijen saturasyonu	65-80%
Arteriel oksijen saturasyonu	95-100%
Sistemik kan basıncı	120/80 mmHg
HESAPLANAN PARAMETRELER	
Pulmoner vasküler rezistans(PVR)	0.3-2.0 WU
Pulmoner vasküler rezistans index(PVRI)	3-3.5 WU·m ²
Total pulmoner rezistans	< 3 WU
Kardiak index	2.5-4.0 L/min·m ²
Stroke volüm	60-100 mL
Stroke volüm index	33-47 mL/m ²
Pulmoner arteriel kompliyans	>2.3 mL/mmHg

WU:Wood unite

Vazoreaktivite Testi

Yalnızca idiyopatik,kalıtsal veya ilaca bağılı PAH hastalarında önerilen vazoreaktivite testi yüksek doz kalsiyum kanal blokörü tedavisinden fayda görebilecek tedavi adaylarını tespit etmek için kullanılır.Test için intravenöz adenzin yaygın olarak ortaya çıkan yan etkilerinden dolayı,intravenöz epoprostenol kullanışsız bulunduğundan dolayı inhale nitrik oksit veya iloprost kullanılır.Akut pozitif yanıt; kardiak debide düşme olmaksızın ortalama pulmoner arter basıncında ≥ 10 mmHg düşüş olması ve ortalama pulmoner arter basıncının ≤ 40 mmHg'nın altına inmesi olarak kabul edilir.(58)

2.6.15.2.Egzersiz Sağ Kalp Kateterizasyonu

Dinlenme hemodinamikleri normal olan ve açıklanamayan nefes darlığına sahip egzersiz ilişkili PH şüphesi olan pulmoner vasküler veya sol kalp diyastolik disfonksiyonu olan hastaların erken tanısını amaçlar.Dinlenme ve egzersiz arası mPAB/CO eğiminin 3 mmHg/L/dk nın üzerinde olması egzersiz ilişkiliPH'yi destekler.(59)

2.6.15.3.Sıvı Yükleme Testi

Klinik olarak sol kalp hastalığını düşündüren ancak PKUB ≤ 15 mmHg olan hastalarda sıvı yüklemesi diyastolik disfonksiyonun neden olduğu normal ejeksiyon fraksiyonlu hastaları ortaya çıkarmayı amaçlar. Ortalama 500 mL (7–10 mL/kg) salinin yaklaşık 5–10 dakika içerisinde hızlı intravenöz infüzyonuyla PAUB'da ≥ 18 mmHg'ye çıkaracak kadar anormal bir artışın oluşması testin pozitif olduğunu gösterir.(60)

2.7.Pulmoner Arteryel Hipertansiyon(Grup 1)

PAH'da ilerleyici pulmoner vaskülopatinin neden olduğu progresif sağ ventrikül yetmezliğine bağlı PH'ye özel olmayan semptomlar görölmektedir.

PAH'lı hastalarda hastalığın progresyonunun veya ciddiyetinin tespiti için klinik değerlendirme yapmak çok önemlidir.Hastalığı takip ederken,sağ ventrikül yetmezliği bulgularının mevcudiyeti,göğüs ağrısı varlığı,kanlı balgam görölmemesi,ortaya çıkan aritmiler,hastada bayılmanın görölüp görölmemesi,Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflamasındaki(DSÖ-FS) değişimin takibi gibi değerlendirmeler bize faydalı bilgiler sağlar.PAH hastalarında yapılması gereken fizik muayene;olası plevral mayi veya batındaki asit varlığını, periferik ödem ve juguler venöz distansiyon incelemesini,EKG'de kalp hızı ve ritmin görölmesini,son olarak da siyanöz yönünden gözlemlenmesini içermelidir.DSÖ-FS hastalığın takibinde ve prognoz öngörüsünde en önemli parametredir.Ayrıca hastalığın hemodinamik olarak kötüleşmesinde, DSÖ-FS gerilemesi en önemli belirteç olarak kabul edilmektedir.(6)

Aşağıdaki tabloda PH DSÖ-FS'ye yer verilmiştir.(61)

TABLO 13.Pulmoner Hipertansiyonun Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflaması

Sınıf	Tanım
DSÖ-FS I	PH mevcut ancak fiziksel aktivitede kısıtlanma yaşamayan hastalar. Olağan fiziksel aktivite, aşırı dispne veya yorgunluğa, göğüs ağrısına veya baygınlığa neden olmaz.
DSÖ-FS II	Fiziksel aktivitede minimal bir kısıtlanmaya neden olan PH'li hastalar. Dinlenmekle rahatlar. Olağan fiziksel aktivite, aşırı dispne veya yorgunluğa, göğüs ağrısına veya neredeyse baygınlığa neden olur.
DSÖ-FS III	Fiziksel aktivitelerinde belirgin kısıtlamaya sebep olan PH'li hastalar. Dinlenmekle rahatlar. Olağandan daha az fiziksel aktivite, ileri dispne veya yorgunluğa, göğüs ağrısına veya neredeyse bayılmaya neden olur.
DSÖ-FS IV	Herhangi bir fiziksel aktiviteyi semptomsuz yapamayan PH'li hastalar. Sağ KY belirtilerini gösterirler.İstirahat halinde bile dispne ve/veya yorgunluk mevcut olabilir.Şikayetleri herhangi bir fiziksel aktivite ile artar.

DSÖ-FS:Dünya sağlık örgütü fonksiyonel sınıflama,Ph:Pulmoner hipertansiyon,Ky:Kalp yetmezliği

2.7.1.Pulmoner Arteriel Hipertansiyonda Görüntüleme

Ekokardiyografide hesaplanan sistolik arter basıncındaki artma hastalığın ilerlediğini yansıtmadığı gibi ,azalması da iyiye gidişi göstermez; bu yüzden sistolik arter basıncı değerinin prognozu yansıtma gücü zayıftır. Ekokardiyografide sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu;TAPSE,doku dopplerde S' dalgası,fraksiyone alan değişimi ve sağ ventrikül serbest duvardan strain bakılarak değerlendirilir.(6,62)

Perikardiyal efüzyon gözlenmesi ve triküspit kapakta sağ atriuma doğru olan kaçak artışı sağ ventrikülün yüklendiğinin, dolum basıncının arttığının, dolayısıyla hastalığın seyrinin ağırlaştığının göstergesidir.(62)

Ekokardiyografide sağ ventrikül ve sağ atrium boyutlarının, LVEİ ile birlikte değerlendirilmesi sırasında, bu ölçümlerdeki gerileme pulmoner vasküler yapılarıdaki tersine remodelingini yani hastanın tedaviden sadece hemodinamik olarak değil vasküler boyutta da fayda gördüğünün belirtisidir.(63)

Kardiak MR görüntülemeye bakılan sağ kalp hacimleri,her iki ventrikülün de ejeksiyon fraksiyonları PAH'da prognoz öngörüsünde önemlidir, ayrıca kardiak MR'a göre yapılan 1 yıllık takibin esas alındığı risk değerlendirmesi ,sağ kalp kateterizasyonu verilerine göre yapılan risk değerlenmesine denk görülmüştür.(64,65)

2.7.2.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Hemodinami

Sağ kalp kateterizasyonundan elde edilen , sağ atrium basıncı,kardiak index ve mix venöz oksijen saturasyonu (SvO₂) PAH risk sınıflamasında yer alır.mPAB'ın vazoreaktivite testinde akut vasodilatör yanıtı olan hastalar hariç minimal prognostik değeri vardır.(58,66)

2.7.3.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Egzersiz Kapasitesi

PH yetkin merkezlerde en yaygın olarak kullanılan egzersiz kapasitesi değerlendirme yöntemi 6DYT öne çıkmaktadır.6DYT yaş,kilo,cinsiyet,eşlik eden komorbiteler ve hastanın oksijen ihtiyacı gibi birçok parametreden etkilenebilir ve test sonucu olarak net maksimum yürüme mesafesi verilir.6DYT, PAH ile ilişkili klinik çalışmalarda hem primer hem de sekonder sonlanım noktası belirteci olarak kullanılmakta ayrıca mesafenin düşmesi klinik olarak kötüleşmenin öngörücüsü olarak kabul edilmektedir.(67)

2.7.4.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Biyokimyasal Belirteçler

PAH ve vasküler remodeling ile ilgili kemik morfojenik protein 9 ile 10,sistemik skleroz ilişkili PAH'da ise C-X-C kemokin 4 proteini ön plana çıksada, bu biyomoleküllerin hiçbiri şuan için klinik pratikte yer almamaktadır.(68,69)

PH için spesifik olmamasına rağmen miyokardial stresi gösterdiği için, BNP ve NT-proBNP PH seyrine dair prognostik bilgi sahibi olmamızı sağlar.(70) Aşağıdaki tabloda PH hastalarının; semptom, klinik bulgu,DSÖ-FS ,egzersiz kapasitesi,ekokardiyografi bulguları,kan biyomarker değerleri,sağ kalp kateterizasyonu hemodinamik bulguları ve kardiak MR bulgularına göre kapsamlı risk sınıflamasına yer verilmiştir.(6)

TABLO 14.PAH Kapsamlı Risk Değerlendirmesi

Prognoz belirleyicileri (1 yıllık tahmini mortalite)	Düşük risk (<%5)	Orta risk (%5–20)	Yüksek risk (>%20)
Klinik gözlemler ve değiştirilebilir değişkenler			
Sağ kalp yetmezliği belirtileri	Yok	Yok	Var
Semptomların kötüleşmesi ve klinik belirtiler	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop varlığı	Yok	Nadir	Tekrarlayıcı
DSÖ-FS	I,II	III	IV
6 dakika yürüme testi	>440 m	165-440 m	<165 m
Kardiyopulmoner egzersiz testi	Pik VO ₂ >15 mL/dk/kg (>%65 tahmin)VE/VCO ₂ eğimi <36	Pik VO ₂ 11–15 mL/dk/kg (%35–65 tahmin)VE/VCO ₂ eğimi 36–44	Pik VO ₂ <11 mL/dk/kg (<35% tahmin) VE/VCO ₂ eğimi >44
BNP yadaNT-pro-BNP seviyesi	BNP<50 nanogram (ng)/L NT-proBNP<300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300– 1100 ng/L	BNP >800 ng/LNT-proBNP >1100 ng/L
Ekokardiyografik parametreler	RA alanı <18 cm ² , TAPSE/SPAB >0,32 mm/mmHg. Perikardiyal efüzyon yok	RA alanı 18–26 cm ² TAPSE/SPAB 0.19– 0.32 mm/mmHg Minimal perikardiyal efüzyon	RA alanı >26 cm ² TAPSE/S PAB<0,19 mm/mmHg,orta veya büyük perikardiyal efüzyon
Kardiak MR görüntüleme	RVEF >%54 SVI>40mL/m ² RVESVI<42mL/m ²	RVEF %37–54 SVI 26–40 mL/m ² RVESVI 42–54 mL/m ²	RVEF <%37 SVI <26 mL/m ² RVESVI >54 mL/m ²
Hemodinamik parametreler	RAP <8mmHg GA ≥2,5 L/dak/m ² SVI >38 mL/m ² SvO ₂ >%65	RAP 8–14 mmHg KI 2.0–2.4 L/min/m ² SVI 31–38 mL/m ² SvO ₂ =%60–65	RAP >14 mmHg KI <2.0 L/min/m ² SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <%60

KI: kardiyak indeksi,ng/L, RAP: sağ atriyal basınç, SPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, SvO₂: karışık venöz oksijen saturasyonu, RVESVI: sağ ventrikül sistol sonu hacim indeksi, RVEF: sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVI: stroke volüm indeksi , VE/VCO₂: karbondioksit için ventilasyon eşdeğerleri, VO₂: oksijen alımı

2.7.5.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi

PAH'ın hemodinamik ölçümlere göre yapılan tanımlaması $mPAP > 20$ mmHg ve $PVR > 2$ WU şeklinde kabul edilse de , PAH tedavisi için kullanılan ilaçların etkinliği sadece $mPAP \geq 25$ mmHg ve $PVR > 3$ WU olan hastalarda ispatlanmıştır.Sağ kalp kateterizasyonu ile bakılan hemodinamik ölçümleri $mPAP < 25$ mmHg ve $PVR < 3$ WU saptanan hastalarda PAH spesifik ilaçların etkinliğinin ispat edilmesi için mevcut olandan daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.PAH gelişme ihtimali yüksek olan sistemik skleroz veya KPAH'lı hastalarda tedaviye başlama kararının alınması için kişiye göre özel değerlendirmenin yapılması gerekmektedir.(6)

2.7.5.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Fiziksel Aktivite Ve Rehabilitasyon

PAH VE KTEPH hastalarının ele alındığı geniş bir randomize kontrollü çalışmada, fiziksel aktivite ve rehabilitasyonun hastaların 6 dakika yürüme mesafesinde,yaşam kalitesinde ve DSÖ-FS'de iyileşmeye neden olduğunu ortaya koymuştur.(71)

Diğer yandan yapılan çalışmaların bir çoğunda alınan hasta popülasyonunun medikal tedavi altında olduğu göz ardı edilmemeli, bu yüzden farmakoterapi altında olan ve klinik olarak anstabil olmayan hastaların rehabilitasyon programına dahil edilmesine dikkat edilmelidir.(72)

2.7.5.2.Pulmoner Arteryel Hipertansiyonda Antikoagölasyon

PAH'da damarların histopatolojik incelemesinde in situ tromboze yapılar pulmoner damarlarda gözlemlenmektedir. PAH'da koagölasyon ve fibrinolitik kaskattaki anormalliklerin neden olduğu koagölasyona yatkınlığın ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Diğer yandan konjenital kalp hastalıkları veya pulmoner arter anevrizması ana pulmoner arterde tromboza neden olabilmektedir. Tüm bunlara rağmen antikoagölasyon tedavisinin kanamalara neden olabileceği bilinmektedir ve PAH'da standart antikoagölün tedavi kullanımının yararı ile ilgili yeterli güvenilir veriler henüz bulunmamaktadır. Sonuç olarak antikoagölün kullanımı açısından hastaya özel karar vermek gerekmektedir.(6)

2.7.5.3.Pulmoner Arteryel Hipertansiyonda Diüretik Tedavi

PAH'da gelişen sağ kalp yetmezliğine bağlı renin-anjiyotensin-aldosteron yolağının aktivitesi artar, vücut sıvı tutulumuna meyilli hale gelir. (73) PH tedavi yaklaşımında kalp yetmezliği semptom ve bulgularını ağırlaştıracağından ,vücutta sıvı tutulumunun önlenmesi çok değerli bir basamağı oluşturmaktadır. Sağ kalp yetmezliği bulguları gözlendiğinde hastada sıvı alımı sınırlandırılmalı, diüretik ihtiyacı ve böbrek fonksiyonları göz önüne alınarak aldosteron reseptör antagonistleri, tiyazid, loop diüretikleri grubu ilaçlar tekli veya birbirleriyle birlikte kullanılmalıdır.Sıvı tutulumunun artması hem sağ kalp yetmezliği semptom ve bulgularının ağırlaşmasından hem de PAH'da kullanılan bazı ilaçların yan etkisine bağlı olarak meydana gelebileceğinden gözden kaçırılmamalı ve iyi irdelenmelidir. (74)

2.7.5.4.Pulmoner Arteryel Hipertansiyonda Oksijen Tedavisi

Oksijen destek tedavisi, PVR'yi ve egzersiz intoleransını azaltsa da, uzun dönemli oksijen desteğinin hastalığın prognozu üzerinde kalıcı yarar sağladığını gösteren kanıtlanmış hiçbir veri bulunmamaktadır. PAH'lı hastalarda dinlenme halinde hafif hipoksemi gözlenebildiği bilinmektedir. KOAH mevcudiyetine sahip PAH'lı hastalarda en az iki ölçümde PaO₂ < 60 mmHg ve/veya SaO₂ <%92 tespit edilenlerde, PaO₂'nin 60 mmHg'nin üzerine çıkacak şekilde oksijen desteği alması önerilmektedir. (75)

2.7.5.5.Pulmoner Arteryel Hipertansiyonda Kardiyovasküler İlaçlar

Sistemik yüksek tansiyon veya sol kalp disfonksiyonunda kullanılan renin-anjiyotensin sistem inhibitörlerinin, neprilisin kombinasyonlu anjiyotensin reseptör inhibitörlerinin, sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörlerinin (SGLT2İ), beta-bloker veya ivabradin içeren tedavilerin PAH hastalarında kullanımında faydası ve güvenilirliği ile ilgili yeterli klinik araştırma verisi mevcut değildir. Ayrıca bu grup ilaçlar kan basıncı ve/veya tansiyonu düşürebildiğinden hasta için sakıncalı durumlar yaşanabilmektedir. PAH'lı hastalarda gelişen atrial taşikardilerde hız kırıcı olarak digoksin kullanılabilir.(6)

2.7.5.6.Pulmoner Arteryel Hipertansiyonda Anemi ve Demir Eksikliği

PAH'da demir eksikliği miyokard fonksiyonlarında azalma, kalp yetmezliği semptomlarında artma ve mortalite riskinde yükselme ile ilişkili kabul edilmektedir. (76)Demir eksikliği PAH hastalarında yaygın olarak tespit edilir. Serum ferritin düzeyinin <100 mikrogram(µg)/L olması veya serum ferritin düzeyinin 100–299 µg/L arasında olmasına transferrin saturasyonunun %20'nin altında olmasının eşlik ettiği durum ile ifade edilir.(77)

Hemoglobin değeri <7-8 g/dl olan ciddi demir eksikliği anemisi mevcut hastalara intravenöz demir replasman tedavisi önerilmektedir.(78)

2.7.5.7. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Aşılama

PAH'lı hastaları koruma amaçlı asgari olarak pnömoniden sakınmak için, influenza, Streptococcus pneumonie ve SARS-CoV-2 aşılarının aşılama planında yer alması gerekmektedir.(6)

2.7.5.8. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Psikososyal Destek

Depresyon ve anksiyete durumlarının yanında iş başarısını ve gelir düzeyini de kötü etkileyen uyum bozukluklarının PAH'lı hastalarda yaygın olarak görüldüğü bilinmektedir. Tedaviyi yöneten doktorlar hasta ile empati yapmalı ve tedaviye uyumunu arttırmak için motive edici olmalıdır.(79)

2.7.5.9.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyona Özel Medikal Tedaviler

2.7.5.9.1 PAH Tedavisinde Kalsiyum Kanal Blokörler (KKB)

Vazoreaktivite testinde akut vazodilatör yanıtın görüldüğü PAH'lı hastaların tedavisinde kalsiyum kanal antagonistleri yarar sağlayabilir. İdiyopatik PAH,ilaç ilişkili PAH,KPAH hastalarının yalnızca %10 kadarında akut vazodilatör yanıt görülmektedir.

Klinik pratikte; -Amlodipin

-Felodipin

-Nifedipin

-Diltizem en çok tercih edilen ilaçlar olup, amlodipin ve felodipin yarı ömrünün uzun olması ve tolere edilebilirliğinin iyi olması sayesinde öne çıkmaktadır. (58)

Sistemik kan basıncında düşme ve pretibial ödem en bilinen yan etkileridir. Vazoreaktivite testi (+) kabul edilip kalsiyum kanal blokörü tedavisine başlanan hastalarda 3-6 ay sonra sağ kalp kateterizasyonu tekrarlanmalı; DSÖ-FS I/II olmayan, mPAB< 30 mmHG olmayan, PVR'si 4 WU'nin altına inmeyen hastalarda yapılabiliyor ise KKB dozu arttırılmalı, klinik olarak kötüleşmesi olan hastalarda PAH spesifik ilaçlar ile kombinasyonu düşünülmalıdır. (80)

2.7.5.9.2.PAH tedavisinde Endotelin Reseptör Antagonistleri

PAH'da vazokonstrüktör olan endotelin-1(ET1)in plazma seviyeleri yüksek seyretmektedir.ET1 endotelin reseptör A(ETA) ve endotelin reseptör B(ETB)'ye bağlanır. ETA'nın aktive olması pulmoner arteriyel vazokonstrüksiyon ve arteriyel düz kas hücrelerinde proliferasyon ile sonuçlanır.ETB aktivasyonu ET1 seviyelerinin düşürülmesi yönünde etki gösterirken diğer taraftan da pulmoner endotel hücrelerinde vazodilatasyonu,nitrik oksit ve prostasiklin salınımını arttırarak düzenler.Bu etki mekanizmalarına rağmen PAH medikal tedavisinde görülen sonuçlarda, ETA'nın selektif antagonizması ile hem ETA'yı hem de ETB'yi antagonize eden nonselektif antagonistlerin kullanımı benzer etkinlikte görülmüştür.Endotelin reseptör antagonistlerinin gebelerde kullanımının teratojen etkilerinden dolayı kontraendike olduğu unutulmamalıdır.(6,81)

Ambrisentan:

Selektif ETA inhibitörüdür.Piyasadan kaldırılan sitaksentan gibi hepatotoksitesi olmadığı için karaciğer enzim takibi gerekmez. ARIES-1 ve ARIES-2 çalışmalarında 6 dakika yürüyüş mesafelerinde artış meydana gelmiştir.Ayrıca çalışmaların her ikisinde katılımcıların PAH'a bağlı klinik kötüleşmeye gidiş süresi,BNP seviyelerinde ,DSÖ-FS'de düzelme izlenmiştir.5 ve 10 mg'lık oral formları mevcuttur.(82)

Bosentan:

Oral kullanım formu non-selektif ERA'dır. Hastaların kabaca %11-12'sinde karaciğer transaminazlarında artış görülür. BREATHE-1 çalışmasında hastaların egzersiz toleransında,DSÖ-FS'de, klinik olarak kötü gidişe kadar geçen sürede,yürüme mesafesinde düzelme sağladığı görülmüştür. Eisenmenger sendromlularda yapılan BREATHE-5 çalışmasında; bosentanın oksijen satürasyonunda kötüye gidişe neden olmadan PVR index ve mPAB'ta azalma sağladığı görülmüştür.(82)

Bosentanın sildenafil ve oral kontraseptif ilaçlar ile birlikte kullanımında , plazma konsantrasyonlarını düşürdüğü ve etkinliklerini azalttığı; diğer yandan vitamin K antagonistleriyle birlikte kullanıldığında ise vitamin K antagonistinde yeniden doz ayarlamasına neden olabileceği bilinmelidir.(6)

Masitentan:

Bosentana uygulanan yapısal modifikasyonlar ile etkinlik ve güvenliğinin artırıldığı oral formu non-selektif ETA'dır.SERAPHIN çalışmasında morbidite ve hastalığın progresyonunda belirgin azalma sağladığı görülmüştür. Bosentan

gibi bilinen karaciğer toksisitesi yoktur ancak 10 mg macitentan alan hastaların %4.3'ünde Hb \leq 8 g/dl şeklinde izlenmiştir. Diğer bilinen yan etkileri baş ağrısı ve nazofarenjitdir. Portopulmoner hipertansiyonlularda yapılan bir çalışmada hepatotoksisiteye neden olmadan PVR'de azalma yaptığı gösterilmiştir. Daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç olsada inoperabl kabul edilen KTEPH hastalarında yapılan bir çalışmada macitentanın PVR'de azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.(82)

2.7.5.9.3.PAH Tedavisinde Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri ve Guanilat Siklaz Uyarıcıları

Vasodilatatör etkinliği bulunan nitrik oksit(NO) , çözülebilir guanil siklaz(sGC) enzim aktivitesini artırarak hücre içi ikincil haberci görevi gören, arteriyel vazodilatasyonu sağlayan,hücre proliferasyonunu baskılayansiklik guanozin monofosfat(cGMP)ın üretimini artırır.Bu yolak pulmoner vasküler yataktan bol miktarda salgılanan cGMP'yi yıkan fosfodiesteraz-5(PDE5) enzimi tarafından negatif feed back mekanizmasıyla kontrol edilir.(83)

Bu yolağa etki eden sGC enzim aktivitesini arttıran ilaçlar ve sGMP'yi yıkan PDE5 enzimini inhibe eden PDE5 inhibitörleri kan basıncında düşmeye neden olabileceğinden birbirleriyle kombine şekilde veya nitratlar ile birlikte kullanılmamalıdır.(84)

Sildenafilil:

PDE5 enzimini selektif olarak inhibe eden güçlü ve ağızdan alınmasıyla aktive olan ilaçtır.(85)

Katılımcıların idiyopatik,konjenital,konnektif doku hastalığı ilişkili PAH'lı hastalardan oluştuğu çalışmasında ;plasebo grubuna göre 6 dakikalık yürüme mesafesinde artış,pulmoner arter basıncı gibi hemodinamik ölçümlerde düzelme,kardiak indekste artış ve DSÖ-FS'de iyiye gidiş gözlenmiştir.Bilinen yan etkileri kullanılan dozdan bağımsız olarak flushing, dispne ve ishal olarak sayılabilir.(82)

Tadalafil:

İdiyopatik, konjenital bağ doku hastalıklarıyla ilişkili,ilaç kullanım ilişkili PAH hastalarının alındığı PHIRST çalışmasında , tadalafilin 6 dakika yürüyüş mesafesinin baz alındığı egzersiz kapasitesinde artışa neden olduğu,klinik kötüleşmeye giden süreyi uzattığı ve hemodinamik olarak düzelme sağladığı gösterilmiştir.(82)

Riosiguat:

Ortamda endojen nitrik oksit varlığının bulunmasından bağımsız olarak sGC'yi uyararak cGMP üretimini artırır.(6)

Hem PAH'ta hem de KTEPH'te egzersiz toleransını arttırdığı, klinik kötüleşmeye giden süreyi uzattığı gösterilmiştir. PATENT-1 çalışmasında idiyopatik,bağ doku hastalığı ilişkili,konjenital,ilaç ilişkili,portal hipertansiyon ilişkili PAH'ı olan hastalarda ,6 dakika yürüme mesafesinde artış,hemodinamik düzelme,NT-proBNP seviyelerinde düşme ,DSÖ-FS'de iyiye gidiş görülmüştür.En sık karşılaşılan yan etkisi 2.5 mg riociguat alanların %1'inde ortaya çıkan senkoptur. Opere edilemeyen KTEPH'lilerin ve pulmoner endarterektomi operasyonu sonrası pulmoner hipertansiyonu devam eden KTEPH hastalarının dahil edildiği CHEST-1 çalışmasında; NT-proBNP seviyelerinde düşme, ,DSÖ-FS'de iyiye gidiş, özellikle periferik vasküler dirençte azalma olmak üzere hemodinamik iyiye gidiş gösterilmiştir.(82)

2.7.5.9.4 Prostatiklin Analogları ve Prostatiklin Reseptörü Agonistleri

Prostatiklin analogları ve prostatiklin reseptörü agonistleri yüksek vazodilatasyon etkinliğe sahiptir. Ayrıca trombosit kümelenmesinin inhibisyonuna neden olur. Bunların dışında hücre koruyucu etkinliğe sahip olduğu gibi antiproliferatif etkinliğe de sahiptir.(6)Bu grup ilaçların kullanımında en sık karşılaşılan yan etkiler, baş ağrısı, kızarma, çene ağrısı ve ishal olarak sıralanabilir.

Epoprostenol:

Epoprostenolün yarı ömrü oldukça kısadır (3-5 dakika),bu yüzden sürekli intravenöz olarak infüzyon pompası ve kalıcı bir santral kateter yoluyla uygulanmalıdır.(86)Egzersiz kapasitesinde artışa neden olması,hemodinamik ve semptom temelli düzelme sağlamanın yanında ;yapılan çalışmalarda ayrıca mortalite üzerinde de olumlu etkileri ve uzun dönemli kalıcı etkilerinin olduğu görülmüştür.(87)

İlioprost :

İnhale formlu bir ilaçtır. PAH ve KTEPH hastalarının alındığı bir çalışmada egzersiz intoleransı ve semptomlarda düzelme,PVR'de ise azalma sağladığı gösterilmiştir.(88)

Treprostinil :

İntravenöz, subkutan, oral ve inhale kullanım için uygun preparatları bulunmaktadır. Subkutan formunun PAH'ta egzersiz intoleransını azalttığı,semptomları ve hemodinamiyi iyileştirdiği gösterilmiştir.(89)

İnhale formu; %70'i bosentandan oluşmak üzere bosentan veya sildenafil kullanan hastaların alındığı TRIUMPH-1 çalışmasında 6 dakika yürüme mesafesinde artış,NT-proBNP seviyelerinde düşüş gözlenmiştir.(82)

Beraprost:

Oral yolla kullanılan prostasiklin analogudur.İki randomize kontrollü çalışmada PAH'lı hastalarda kısa dönem sonuçlarında egzersiz kapasitesinde artış sağladığı gösterilmiştir.(90)

Seleksipag:

Oral preparat halinde kullanılan,prostasiklin reseptörüne selektif olarak bağlanan , agonist etkili bir ilaçtır .(91)Tek başına seleksipag kullanan, PDE5 inhibitörleri veya ERA'lar ile kombine kullanan hastaların dahil edildiği bir çalışmada morbidite ve mortalite göreceli riskinde %40'luk bir azalma sağladığı gözlenmiştir.En bilindik yan etkileri arasında ishal,mide bulantısı ,baş/çene ağrısı yer almaktadır.(92)

2.7.6.İlaçlar ve Toksinlerle İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Birçok ilaç veya toksik ajan PAH veya PVOD/PKH gelişmesiyle ilişkili bulunmuştur. Geçmişte iştah bastırıcı bazı ajanlarve toksik kolza yağı en ilişkili nedenler olarak ortaya çıkarken, günümüzde daha sık karşılaştığımız ajanlar metamfetaminler, interferonlar ve bazı tirozin kinaz inhibitörleri olarak öne çıkmaktadır.Amerika'da bir klinikte yapılan araştırmada idiyopatik PAH'lı hastaların yaklaşık %20-29'u metamfetamin kullanımı ile ilişkili bulunmuştur ve metamfetamin ilişkili İPAH'lı hastaların hemodinamik olarak daha ağır olduğu,

mortalite riskinin ise daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.(93) İlaç ilişkili PAH tedavi basamakları diğer PAH nedenleriyle aynı olmak ile birlikte, tirozin kinaz inhibitörlerinden dasatinib ve interferonların kesildikten sonra PAH'ın kısmı veya tam olarak geri dönebileceği unutulmamalıdır.Hafif pulmoner hipertansiyona ve düşük risk profiline sahip hastalarda ,ilaç veya toksin maruziyetinin kesilmesi ve PAH ilişkili özel bir tedavi başlamak için 3-4 ay sonra tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.(94)

2.7.7. Bağ Dokusu Hastalığı ile İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

PAH, Sistemik skleroz(SSc), Sistemik lupus eritematozus (SLE), Miks bağ doku hastalığı(BDH),nadir olarak PAH ile ilişkilendirilse de dermatomyozit ve Sjögren sendromunun birkomplikasyonu olarak ortaya çıkabilmektedir. (6,95–97)SSc'li hastaların %5 ile 19'unda pre-kapiller PH gelişir ,ayrıca bu hastalarda direkt akciğer tutulumuna bağlı PHde gözlenebilir. Diğer yandan miyokard tutulumuna bağlı grup 2 PH de SSc'de yaygın olarak görülebilmektedir. (95,98)SSc'de akciğer tutulumu varlığında PAH prognozu kötüleşir. SLE'li hastalar, PAH,sol kalp hastalığı,interstisyel akciğer hastalığı veya KTEPH ile başvurabilir ve hastalığın gelişme mekanizmasının irdelenmesi gerekmektedir. (99)

Epidemiyoloji ve Tanısı:

SSc'de belirgin olmak üzere bağ doku hastalıklarıyla ilişkili PAH , kadınlarda erkeklere göre 4 kat fazla görülür ve ortalama tanı yaşı 50'nin üzerindedir.(95) Semptomları ve klinik gözlemleri İPAH hastalarıyla benzerdir.Akciğer tomografisi eşlik edebilen olası interstisyel akciğer hastalığı veya PVOH/PKH mevcudiyetini araştırmak için planlanmalıdır.DLCO kapasitesinde izole azalma yaygın olarak izlenir.(98)SSc'li asemptomatik hastalarda yıllık takiplerde ekokardiyografi planlanmalıdır.Her vakada tanıyı

doğrulamak, şiddetini belirlemek ve sol kalp hastalıklarını dışlamak için sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır.(98)

Tedavisi:

İPAH'ın medikal tedavisindeki aynı algoritmaya göre ilaçlar verilmelidir.(6) SSc'de önerilmemekle birlikte SLE ve miks bağ doku hastalığı ilişkili PAH'ta glukokortikoidlerin, siklofosamid ile kombine şekilde immün baskılayıcı olarak kullanılması klinik olarak düzelmeye neden olabilir.(6)

Vitamin K antagonistleri antifosfolipid sendromunda olduğu gibi trombotik süreçlere yatkınlığın olduğu durumlarda rutin olarak önerilmektedir.(100)

Ssc'li PAH hastalarında yapılan bir randomize kontrollü çalışmada;ERA,sGC uyarıcı,PDE5 inhibitörü,prostasiklin analogu,prostasiklin reseptör agonistli ilaçlar plaseboya göre üstün görülmüştür.(101)

2.7.8.İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Enfeksiyonu ile İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

İnsan immün yetmezlik virüsü(HIV) ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH-HIV) izlenen klinik ve histopatolojik bulgular İPAH ile büyük benzerlik taşımaktadır. (102)

Yıllar içinde yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavinin (HAART) , PAH spesifik tedaviler ile birlikte kullanımı hastaların prognozunu belirgin ölçüde iyi yönde etkilemiştir.(103) Ayrıca HIV'li hastaların HAART'a ulaşımı arttıkça PAH-

HIV görölme insidansında tedavi ile doğru orantılı olarak gerileme meydana gelmiştir.(104)

PAH-HIV gelişim süreci belirsizliğini korumaktadır. Pulmoner vasküler lezyonlarda inflamasyona katılan hücreler görölmele birlikte virüsün kendisi izlenememiştir. Dolayısıyla PAH gelişmesindeki direkt rolü hala belirsizliğini korumaktadır. Virüsün inflamasyonu tetkikleyen indirekt etkisinin gelişim sürecinde etkili olduğu varsayılmaktadır . (105)

Tanısı:

PAH-HIV ile İPAH'ın, PH ilişkili aynı klinik semptom ve bulgulara sahip olduğu bilinmektedir. HAART'ın ulaşılabilirliği arttıkça hastalar tanı anında eskisi kadar ileri evrede tespit edilmemektedir, aksine PH'ye dair daha basit bulgular ile tespit edilirler.(106,107)

HIV ile enfekte ancak immün yetmezlik yönünden asemptomatik olduğu için PAH yönünden tetkik edilmeyen bir hasta grubu da olduğundan; HIV'e bağlı immün yetmezliğin derecesiyle, PAH ciddiyeti arasında doğru orantı bulunmamaktadır.(107)HIV(+) hastalar açıklanamayan nefes darlığı varlığında HIV'in neden olabileceği; PAH, miyokardit, kardiyomiyopati yönünden ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. Kesin tanıyı koymak ve sol kalp hastalığını dışlamak için sağ kalp kateterizasyonu mutlaka planlanmalıdır.(102)

Tedavisi:

HIV ilişkili PH'de kabul gören mevcut tedavi yaklaşımlarının temelini İPAH tedavisinden elde edilen tedavi yanıt kayıtları oluşturmaktadır.(66)

PAH-HIV'de viral yük ve CD4+ hücre sayısı ne olursa olsun antiretroviral tedavinin fonksiyonel duruma olumlu etkileri görüldüğünden dolayı başlanması gerekir.(100)PAH-HIV olgularının genel olarak vazoreaktivite testi negatif olduğu için kalsiyum kanal blokörlerinin kullanılması önerilmez.(106) BREATH-4 çalışmasında ; bosentanın 16 haftalık kullanımı sonrasında PAH-HIV'li hastaların yaşam kalitesinde artış,hemodinamik parametrelerinde ve DSÖ-FS'de iyiye gidiş gözlenmiştir. Bosentanın anti-retroviral ilaçlar ile etkileşimi olabileceğinden kullanılırken yakın takip gerekeceği unutulmamalıdır.(6,108) PAH-HIV'li vakaların intravenöz epoprostenol uygulamasının sonuçlarında; DSÖ-FS'de iyileşme, egzersiz kapasitesinde artış,hemodinamik olarak iyiye gidiş gözlenmiştir.(109) PAH-HIV'li hastalarda PAH'a özel ilaçların kombine kullanımı ile ilgili çalışma verisi mevcut değildir.(88)

2.7.9.Portal Hipertansiyon ile İlişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Portal hipertansiyonlu hastaların %2 ila 6'sında karaciğer yetmezliği olsun veya olmasın portal hipertansiyon ilişkili PAH(PoPH) gelişir. (6)

Konjenital ekstrahepatik kaval sistemden portal sisteme şant gibi nadir durumlarda, hastalarda portal hipertansiyon olmadan PoPH gözlenebilmektedir.(6)

Tanısı:

Portosistemik şant veya portal hipertansiyon mevcudiyetinde, nedeni bulunamayan prekapiller PH olan hastalarda araştırılmalıdır. Tanı basamakları PH algoritması ile aynıdır ve ilk yapılması gereken invazivolmayan görüntüleme yöntemi transtorasik ekokardiyografidir. Karaciğer yetmezliği olanlarda atım hacminin artmasına bağlı olarak, ekokardiyografide triküspit yetmezlik velositesi

ve sistolik pulmoner arter basıncının olduğundan daha yüksek ölçülebileceği unutulmamalıdır.Sağ kalp kateterizasyonu; PVR değerine bakarak PAH ile sınıflandırılmayan tip PH ayrımını doğru yapmak ve tanıyı netleştirmek için planlanmalıdır.(6)

Tedavisi:

Hemodinamik parametreleri; $PVR \leq 2 \text{ WU}$, $mPAB > 20 \text{ mmHg}$ şeklinde olan ve kalp debisi artan sınıflandırılmayan tip PH hastalarına PAH'a özel ilaçlar ile medikasyon uygulanmamalı ancak düzenli aralıklar takip edilmelidir.(110)PAH tedavisinde yer alan ilaçların bir çoğu PoPH tedavisinde de kullanılabilir.(6)

Yapılan en geniş katılımlı çalışmada; PDE5 inhibitörleri ve ERA'lar çoğunlukta olmak üzere çeşitli PAH ilaçlarının kullanıldığı vakalarda ,6 dakika yürüme mesafesi ,hemodinami, NT-proBNP seviyeleri ve DSÖ-FS'de iyileşme görülmüştür. (111)

2.7.10.Erişkin Konjenital Kalp Hastalığı ile İlişkili PAH

Doğumsal kalp hastalığı(DKH) bulunan yetişkinlerde PH'nin ortaya çıkması, DKH'nin prognozu üzerindeki klinik durumu kötüleştirerek olumsuz etki gösterir.(112)PH'nin hemodinamik sınıflamasına göre grup 1 PH grubu içinde yer alır. Hastalığın yönetiminde post-kapiller PH yapan sol kalp yetmezliği nedenlerinin dışlanması gerekir.(113)Bazı kompleks DKH'ler, segmental PH'ye neden olan pulmoner vasküler yatağın doğumsal anomalileri ile ilişkili bulunmuştur. Segmental pulmoner hipertansiyonda, akciğerin tüm segmentleri olmamak üzere bir veya birden fazla segmenti hipertansif izlenir ve her hipertansif segment farklı dereceli PH gösterebilirken,akciğer dokusu vasküler

yatağının diğer bölümleri normalden az gelişmiş yapıda olabilir.(113)Ventriküler septal defekte pulmoner atrezinin eşlik etmesi ve sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma kollateral varlığı en sık karşılaşılan segmental PH'ye neden olan kompleks DKH nedenlerindedir.(113)Doğumsal kalp hastalığı bulunan yetişkinlerin yaklaşık olarak %3 ile 7'sinde PAH'ın ortaya çıktığı ve bu durumun kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğu bilinmektedir.(113)DKH ilişkili PAH'ın bilinen ileri evre klinik prezentasyonlu formu olan Eisenmenger sendromunda,siyanozunda görüldüğü kronik hipoksiye bağlı çoklu organ etkilenmesi, sekonder eritrositoz ve trombositopeniyi içeren hematolojik değişiklikler meydana gelir.En sık karşılaşılan semptomları ise dispne, yorgunluk ve senkop olarak öne çıkmaktadır.(6)

Tanım ve risk değerlendirmesi:

Erişkinlerde DKH ile ilişkili PAH tanısal çalışmasında ;klinik semptomlar ve ilaç kullanım öyküsü irdelenmeli,ayrıntılı fizik muayene yapılmalı,arter kan gazı görülmeli,akciğer fonksiyon testleri yapılmalı,özellikler ekokardiyografi içeren görüntüleme yapılmalı,laboratuvar testleri tetkik edilmelidir.(114)

Girişimsel tedaviler yönünden kılavuzlara uygun hareket etmek için kompartman oksimetreli sağ kalp kateterizasyonu yapmak, akciğer kan akışı/sistemik kan akışı(Q_p/Q_s) oranı ile şantın derecesini hesaplamak; diğer yandan PAH varlığını kateterizasyon ile doğrularak tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesini sağlamak önemlidir. Kalp içi şant varlığında Fick yöntemi termodilüsyon yöntemine göre daha doğru sonuç verdiği için tercih edilmelidir.(115)DKH ilişkili PAH'ta klinik kötü gidişin belirteçlerini sıralayacak olursak, DSÖ-FS III/IV olması,demir eksikliği mevcudiyeti,ekokardiyografide sağ kalp yetersizliği bulguları olması,yüksek serum kreatinin düşük albümin

değerleri,NT-proBNP 550 > pg/ml olması,CRP >10 mg/ml olması şeklinde sıralanabilir. (114)

Tedavisi:

Sepsisli hastalarda endokardit şüphesi akla gelmeli,özellikle düşük oksijen satürasyonu ile seyreden kompleks anatomisi olan hastalarda nörolojik semptom veya baş ağrısı varlığında beyin absesi akla gelmelidir.(116)

Siyanotik seyreden hastalarda endokardit profilaksisi ve PAH için önerilen aşılardan yapılmalıdır.(117)Soldan sağa şanti olan stabil ve kontrol altında PH'si olan hastalar gebeliği özel bakım ile iyi tolere edebilse de,Eisenmenger sendromlu hastalar yüksek anne ölüm ve fetal komplikasyon ihtimali nedeniyle gebe kalmamalıdır.Bu yüzden etkin kontrasepsiyon şiddetle önerilmektedir.(117)

Demir eksikliği öncelikli olarak iv demir replasmanı ile düzeltilmelidir. Sekonder eritrositoz etkin oksijen transportunda yararlı olabileceğinden flebotomi rutin olarak yapılmamalı bunun yerine hematokrit değeri %65'in üzerine çıktığında görülen hiperviskozite durumlarında iv hidrasyon uygulanmalıdır. Oksijen destek tedavisinin sağ kalıma faydasının olmadığı görülmüştür.(6) Trombüsün eşlik ettiği pulmoner arter anevrizması olanlarda , atrial aritmilerde ve eski tromboemboli öyküsü olanlarda vitamin K antagonistleri kullanılabilir.(118)

Bosentanın DSÖ-FS'si III olan Eisenmenger sendromlu hastalarda , 6 dk yürüyüş mesafesini uzattığı ve PVR'yi azalttığı gösterilmiştir.(119)

Qp/Qs oranı 1.5'in üzerinde olan ASD,VSD ve PDA(patent duktus arteriosus) lı hastalarda intrakardiyak şantın kapatılmasının değerlendirme kriterleri ise aşağıdaki gibi sıralanabilir(120) ;

-PVR < 3 WU ise şant kapatılmalıdır.

-PVR 3-5 WU arasında ise şantın kapatılması düşünülmelidir.

-ASD'lilerde PVR >5 WU ancak tedavi ile < 5 WU oluyor ise kapatılması düşünülebilir.

-VSD ve PDA'lılarda PVR > 5 WU olanlarda uzmanlaşmış merkezlerde dikkatli değerlendirme sonrası kapatılması düşünülebilir.

-ASD'lilerde tedaviye rağmen PVR > 5 WU ise şantın kapatılması önerilmemektedir.

Ayrıca Eisenmenger sendromlu tüm hastalarda kalp içi şant kapatma operasyonlarının yapılması kontraendikedir.(6)

2.7.11. Şistozomiazis ile İlişkili PAH

İPAH'a göre daha düşük PVR, daha iyi hayatta kalım ve daha yüksek kardiyak debi ile seyrederek .(121)

2.7.12. Venöz/Kapiller Tutulum Özellikleri Olan PAH

Pulmoner kapiller hemanjiomatöz ve PVOH'nin aynı olan risk etkenleri , eşdeğer genetik malzemesi ve benzer klinik prezentasyonları, bu iki hastalığın

grup 1 PH hastalık ailesine ait tek bir rahatsızlık olarak ele alınmasını gerektirmektedir.(122)Hastalığın prevalansı milyonda 1'in altındadır.İPAH'tan farklı olarak prevalansı erkeklerde daha yüksektir veİPAH'tan daha kötü prognozludur.(122) EIF2AK4 genindeki biallelik mutasyonlar kalıtsal PVOH/PKH gelişiminde suçlu bulunmuştur. (123,124)Alkilleyici ajanlardan siklofosamid ve mitomisin C ve çözücülerden trikloretilenPVOH/PKH'ye neden olabilir.(125,126)

Tanısı:

Fizik muayenede parmaklarda çomaklaşma görülebilir, akciğer oskültasyonunda her iki akciğerin bazal segmentlerinde ral duyulabilir. PAH ve PVOH/PKH,aynı prekapiller PH hemodinamik parametrelerine sahiptir.(127)Iv kontrast verilmeden çekilen bilgisayarlı akciğer tomografisinde; subplevral kalınlaşma,septal çizgilerde belirginleşme,sentrilobüler buzlu cam alanları ve mediastinal lenfadenopatiler görüntülenmektedir.(122)

Tedavisi:

PVOH/PKH için kabul görmüş bir medikal tedavi bulunmamaktadır. İPAH ile karşılaştırıldığında, PVOH/PKH 'nin hastalık seyri daha ağırdır ve PAH medikal tedavisine yanıtı limitlidir. Oksijen desteği,PAH tedavisinde kullanılan ilaçların düşük dozları,akciğer ödemi varlığında diüretikler hastanın bireysel klinik durumuna göre kullanılabilir.(128)

2.8. Sol Kalp Hastalığı ile İlişkili Grup 2 PH

2.8.1. Sol Kalp Hastalığı ile İlişkili Pulmoner Hipertansiyonda Tanım, Prognoz ve Patofizyoloji

Sol kalp hastalığının seyrinde sıklıkla PH ve sağ kalp yetmezliği gelişir, bu durum hastalığın prognozunu ve sağ kalımını kötü şekilde etkiler. Bu grup hastalarda gelişen postkapiller PH, PH'nin en çok karşılaşılan nedenidir. PH'li hastaların %65 ile 80'inin etiyolojisinde sol kalp hastalığına bağlı PH vardır. (129) Sol kalp hastalığının neden olduğu post-kapiller PH yapan nedenler; azalmış, hafif azalmış veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, kalbin sol boşluklarıyla ilgili kapak hastalıkları, doğumsal veya sonradan kazanılmış kardiyak fonksiyon bozuklukları olarak sayılabilir. (130)

Grup 2 yani sol kalp hastalığına bağlı PH'nin (SKH-PH) hemodinamik tanımlaması; mPAB >20 mmHg ve PAUB >15 mmHg şeklinde yapılır. PVR \leq 2 WU olan grup izole post kapiller PH (İPK-PH) olarak tanımlanır, PVR >2 WU olan grubun pulmoner vasküler direncin artmasına neden olan prekapiller komponenti vardır; bu yüzden kombine pre ve postkapiller PH (KPK-PH) olarak adlandırılır. PVR'deki ilerleyici yükselme hastalığın şiddetini ve mortalite ihtimalini arttırmaktadır. (131) PVR >5 WU olması hastanın ağır bir prekapiller komponentinin olduğunu düşündürür. SKH-PH'li hastaların yaklaşık olarak %20 ila 30'unda, PVR artışının meydana geldiği KPK-PH gözlenir. (129,132)

Ekokardiyografide ileri mitral kapak darlığı saptanan vakaların neredeyse tümünde, aort kapak darlığı görülen ve klinik semptomların eşlik ettiği vakaların ise yaklaşık %65'inde PH geliştiği gözlenmiştir. (6,133)

Patofizyolojisinde; SKH-PH'de kalbin sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonuna bağlı önce sol kalp dolun basınçları artar,sonra bu basınç artışı pulmoner dolaşıma yansır,bu durum pulmoner vasküler yapılar da vazokonstrüksiyon ve endotel disfonksiyonuna sebep olur.Bu mekanizmanın kronik mevcudiyeti bir yandan pulmoner vasküler yapılar da remodelinge neden olurken bir yandan da sağ ventrikülde genişlemeye neden olur.Sağ ventrikülde genişlemeye bağlı hem sağ ventrikül sistolik fonksiyonları düşer ,hemde RV genişlemesi ve RV dolun basınçların artmasına bağlı sekonder yani fonksiyonel triküspit kapak yetmezliği gelişir.(134–136)

2.8.2. Sol Kalp Hastalığı ile İlişkili PH Tanısı

Kalp yetmezliği semptom ve fizik muayene bulgularının araştırılması dışında, her hastada EKG, ekokardiyografi planlanmalı ve laboratuvar tetkiklerine NT-proBNP eklenmelidir. NT-proBNP sağ veya sol kalp yetmezliği ayrımı yapamasa da kalp yetmezliği varlığını düşündürür. Ekokardiyografi , KEF-KY(EF≥50) ile DEF-KY(EF≤40) ayrımını yapmamızı sağlar.Ayrıca ekokardiyografide kalbin diyastolik fonksiyonlarını incelerken restriktif dolun paternini saptanabilir,kalp kapak bozuklukları değerlendirilebilir, PH ile ilişkisi PAB, RA alanı, PA genişlemesi, RV/ LV oranı, LVEİ gibi parametrelere bakılabilir.(6)

SKH-PH ;ileri yaş,obezite varlığı,diyabet/hipertansiyon /hiperlipidemi gibi kronik hastalıkların varlığı,EKG'de sol dal bloğu varlığı,kalp ritminin atrial fibrilasyon açısından durumu,ekokardiyografide sol atrium genişlemesi,sol ventrikül hipertrofisi,mitral yetmezlik derecesi,diyastolik disfonksiyonun derecesi gibi çeşitli klinik ve görüntüleme parametreleri ile değerlendirebiliriz.(6)

Sol kalp hastalığı tanısı almış olup klinik duruma hafif PH'nin eşlik ettiği vakalarda ve PH etiyojisinde suçlunun büyük ihtimalle sol kalp hastalığı olduğu düşünülen hastalarda sağ kalp kateterizasyonu yapılmasına gerek yoktur.Sağ kalp kateterizasyonu ;PAH veya KTEPH şüphesi olanlarda,kalp nakli öncesi hemodinamik değerlendirme amacı ile , ileri evre prekapiller komponentten şüphe duyulan KPK-PH li hastalarda yapılmalıdır.(137)

2.8.3. Sol Kalp Hastalığı ile İlişkili PH Tedavisi

SKH-PH medikasyonunda hedefimiz sol kalp hastalığına neden olan mekanizmanın tedavisi olsada, sağ kalp yetmezliği geliştiğinde hastalığın prognozu çok daha kötü seyrettiğinden dolayı sağ ventrikül fonksiyonlarının gerilemesinin önlenmesi de çok hayati bir basamağı oluşturmaktadır.(138,139)Kalp yetmezliğine bağlı vücuttaki sıvı yüklenmesinin geriletilmesinde diüretik kullanımı vazgeçilmez bir konumdadır. Grup 2 PH'li hastalarda, Grup 1 PH tedavisi için onay almış ilaçların kullanımına ilişkin veriler yetersizdir ve güvenilir bulunmamaktadır.Hastalarda beklenmeyen ,klinik durumu daha kötüleştirebilecek yan etkiler ortaya çıkarabileceğinden bu grup ilaçlar kullanılmamalıdır.(6)

Küçük çaplı bazı çalışmalar DEF-KY'de sildenafil kullanımının hastalarda hemodinami ve egzersiz kapasitesine olumlu etkilerinin olabileceğini göstermiş olsa da daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (140)KEF-KY ilişkili ciddi pre-kapiller komponente sahip(PVR>5 WU) KPK-PH'li hastalarda PDE5 inhibitörü tedavilerin egzersiz kapasitesine iyi etkilerinin olduğu ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur.(ec 450). (141)

2.9. Akciğer Hastalıkları ve/veya Hipoksi ile İlişkili Grup 3PH

KOAH, amfizem, interstiyel akciğer hastalığı(İAH),amfizemin eşlik ettiği pulmoner fibrozis gibi akciğer hastalıklarında PH yaygın olarak ortaya çıkmaktadır.(142)Diğer yandan gündüzleri olan hipoventilasyonun veya KOAH'ın eşlik etmediği obstrüktif uyku apnesi varlığında,PH gelişmesi sık karşılaşılan bir durum değildir.Yüksek rakım yani yerden 2500 metre daha yüksekte yaşanan yerlerde ,toplumun %5'inden fazlasında hipoksiye bağlı PH gelişir. (143)

100'den fazla Lenfanjioleiomyomatozisli hastanın incelendiği geniş kohort çalışmada; ortalama pulmoner arter basıncı,primer hastalığın akciğer parankim tutulumuyla ilişkili bulunmuş olup bu yüzden hastalık tip 3 PH yapan nedenler grubuna dahil edilmiştir.(144)Hem KOAH hem de interstiyel akciğer hastalığına bağlı PH'de PVR >5 WU olması kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.(6)Ciddi PH gelişimi büyük ölçüde spirometriden bağımsızdır ancak genellikle hipoksinin eşlik ettiği düşük PaCO₂ ve azalmış DLCO değerleri tespit edilebilir.(145)

2.9.1.Akciğer Hastalıkları ve/veya Hipoksi ile İlişkili PH Tanısı

Akciğer hastalığında şüphelenilen PH'yi değerlendirmenin önemli kısımları olarak şunlar sıralanabilir:

- PAH,KTEPH veya sol kalp hastalıklarına dair risk faktörlerinin belirlenmesi,
- Hastanın oksijen gereksinim durumuna bakılması,klinik semptomlarının hızlı gelişip gelişmediğinin belirlenmesi,

-DLCO ve kan gazı analizini de içeren solunum fonksiyon testlerinin yapılması ,
-EKG, ekokardiyografi, KTEPH şüphesinde V/Q sintigrafisi, klinik şüphe dahilinde kontrastlı toraks BT planlanması olarak sıralanabilir.(146) Sağ kalp kateterizasyonu sadece PAH,KTEPH şüphesi varlığında veya akciğer nakli olacak hastalarda işlem öncesi hemodinamik değerlendirme amaçlı yapılabilir.(147)

2.9.2. Akciğer Hastalıkları ve/veya Hipoksi ile İlişkili PH Tedavisi

Grup 3 PH'ye tedavi yaklaşımı başlıca ,hastanın pulmoner rehabilitasyon çalışmalarına katılımın sağlanması,gerektiğinde noninvaziv ventilasyonda dahil oksijen desteğinin idame edilmesi ve nedene yönelik olarak mevcut akciğer hastalığının tedavisinden oluşmaktadır.(148)KOAH'lı ve ciddi PH'li olan küçük bir grup hastada yapılan çalışmada;16 haftalık sildenafil kullanımının hayat kalitesi ve PVR üzerinde olumlu etkileri görülmüş olsada daha geniş randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir.(6)

INCREASE çalışmasında; intertisyel akciğer hastalığı olan PH'li hastalarda inhale treprostiniil denenmiş, NT-proBNP seviyeleri ve 6 dakika yürüyüş mesefesinde düzelme gözlenmiştir. Çalışma sonucuna göre bu grup hastalarda ilacın kullanılması düşünülebilse de daha fazla çalışmaya ve uzun dönemli çalışma sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.(149)

2.10.Kronik Tromboemboliye Bağlı Grup 4 PH

PH olsun veya olmasın, semptomlar ile birlikte pulmoner arterde tromboembolik olay sonrası fibröz obstrüksiyonu olan her hastada kronik tromboembolik pulmoner hastalık düşünülür. Tabloya PH eklenince KTEPH olarak adlandırılır.Kronik tromboembolik akciğer hastalığı,en az 3 aylık antikoagülan tedaviden sonra semptom varlığı devam eden,V/Q sintigrafisinde perfüzyon kusurları hala mevcut olan,pulmoner BT anjiyografi veya dijital subtraksiyon anjiyografide kronikleşmiş,organize ve fibröz yapıda oral antikoagülan tedavi ile gerilemeyen lezyonları görülen hastalık grubunu oluşturur. (150)

PH'si olmayan kronik akciğer hastalığına sahip hasta grubunda tedavi yaklaşımını netleştirmek amacıyla; hem kardiyopulmoner egzersiz testiyle solunumu kısıtlayan psikolojik hiperventilasyon sendromu ve kondisyon düşüklüğünün dışlanması ,hem de ekokardiyografi ile sol kalp hastalıklarının dışlanması gerekmektedir.(6)

2.10.1.KTEPH Tanısı

Akut pulmoner emboli öykülü bir hastada BT pulmoner anjiyografik bulgular var ise, ekokardiyografide sPAB > 60 mmHg ve semptomlar devam ediyor ise KTEPH düşünülür.(6) Kalıcı kalp içi cihazlar,inflamatuvar barsak hastalığı, esansiyel trombositopeni,polistemia vera, splenektomi, antifosfolipid sendromu,yüksek seviye tiroid hormon replasmanı ve maligniteler KTEPH gelişimi için risk teşkil etmektedir.(150,151)

Kronik tromboembolik akciğer hastalığını dışlama yolunda en etkili yöntem olarak V/Q sintigrafisi dikkat çekmektedir.(152)

BTPA; KTEPH tanısı için embolileri saptamada çok yararlı olsa da, distal embolileri tespit edemeyebileceği unutulmamalıdır.(153)

2.10.2.KTEPH Tedavisi

KTEPH hastalarında ömür boyu oral antikoagülan tedavi önerilir. EXPERT çalışmasında KTEPH hastalarında yeni nesil oral antikoagülanlar ile vitamin K antagonisti karşılatılmış olup, benzer kanama risklerine karşın tekrarlayıcı venöz tromboembolik olaylar yeni nesil oral antikoagülan kullananlarda daha sık izlenmiştir.(6)

KTEPH'lilerin yaklaşık %10'unu oluşturan antifosfolipit sendromlularda oral antikoagülan tedavi yaklaşımı olarak vitamin K antagonistleri tercih edilmelidir.(154)

KTEPH'te cerrahi olarak müdahale edilebilecek lezyonu olan ve kar/zarar oranı cerrahiden yana olan her hastada öncelikli tedavi yaklaşımı pulmoner endarterektomidir.(155)

KTEPH medikal tedavisinde oral riociguat, oral macitentan, subkutan treprostiniil öne çıkan ilaçlardır.

2.11. Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Grup 5 PH

Grup 5 PH'nin; orak hücreli anemi,kronik myeloproliferatif neoplazi gibi hematolojik rahatsızlıklar,sarkoidoz gibi sistemik rahatsızlıklar,glikojen depo hastalığı gibi metabolik rahatsızlıklar veya kronik böbrek yetmezliği ve fibröz mediastinit gibi diğer hastalık nedenleriyle ortaya çıkabildiği bilinmektedir.Bu rahatsızlıkların PH'ye neden olma etkileri tam olarak anlaşılamamıştır.Ancak hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, pulmoner vasküler yeniden yapılanma, tromboz, fibrotik yıkım,pulmoner damar sisteminin dışarıdan basısı, pulmoner damarlarda vaskülit oluşumu, yüksek debili kalp yetmezliği ve sol kalp yetmezliği gibi PH gelişmesine neden olacak mekanizmalardan bir veya birden fazlasını tetkikleyerek PH'ye neden olduğu düşünülmektedir.(6) Grup 5 gelişmesiyle ilişkilendirilen hastalıklar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.(6)

Tablo15.Mekanizması Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Olan PH Nedenleri

Hematolojik bozukluklar	Kalıtsal ve edinilmiş kronik hemolitik anemi • Orak hücre hastalığı • β -talasemi • Sferositoz • Stomatositoz • Otoimmün bozukluklar Kronik miyeloproliferatif bozukluklar • Kronik miyeloid lösemi • Polisitemi vera • İdiopatik miyelofibrozis • Esansiyel trombositopeni
Sistemik bozukluklar	• Sarkoidoz • Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz • Nörofibromatozis tip 1
Metabolik bozukluklar	• Glikojen depo hastalığı • Gaucher hastalığı
Hemodiyalizli/diyalizsiz kronik böbrek yetmezliği	
Pulmoner tümör trombotik mikroanjyopati	
Fibroz mediastinit	

2.12. Endostatin Biyomolekülü

Anjiyogenez, önceden var olan vasküler sistemde meydana gelen, birçok fizyolojik ve patolojik süreç ile ortaya çıkan neovaskülerizasyon sürecidir. PAH, düzensiz ve disfonksiyonel anjiyogenez ile karakterizedir, küçük damar kaybına ve obliteratif vaskülopatiye yol açar.

Tip XVIII kollajen, heparan sülfat tip proteoglikan yapıdadır. Birçok epitel ve vasküler bazal membranda bulunur. 21.kromozom Hsa2 geni tarafından Tip XVIII kollajen alfa -1 zinciri sentezlenir. Tip XVIII kollajen nonfibriler kollajenlerin multiplexin alt ailesinin üyesindedir. Kollajenöz ve nonkollajenöz alanlar içerir, 10 kollajenize, 11 nonkollajenize alanı vardır. Her iki ucunda N-terminal NC 11 ve C-terminal NC 1 alanları mevcuttur. C-terminal (karboksit terminal) NC1 alanı 3 adet alfa 1 zincirinin oligorimezasyonundan oluşur ve sonuç olarak homotrimerik yapıda tip XVIII kollajen meydana gelir. ES perivasküler aralıktaki tip XVIII kollajenin alfa 1 zincirinin C-terminal parçasının 20-kDa ağırlığındaki yıkım ürünüdür, başlıca pulmoner vasküler endotelden sentezlenir ve bilinen en kuvvetli anjiogenez inhibitörüdür. Tip XVIII kollajenden ES elde edilmesinde; lizozomal endopeptidaz ailesinden katepsinler ve proteaz ailesinden elaztazlar, proteazlara duyarlı olan NC1 bölgesindeki alanin-histidin bağlantısını kırarak ES'yi ayırır. Katepsin -L bu işlemde başlıca görev alan katepsindir. Myeloperoksidazlar da aynı NC1 alanına etki ederek 34-kDa luk ES içeren fragmanlar ve diğer antianjiogenik peptidlerin oluşumunda rol alır ancak yapılan çalışmalarda myeloperoksidaz inhibisyonunun katepsin -L aracılığıyla üretilen ES miktarını azaltmadığını göstermiş ve katepsin -L nin aktivitesinin myeloperoksidaz aktivitesinden bağımsız olduğunu düşündürmüştür.

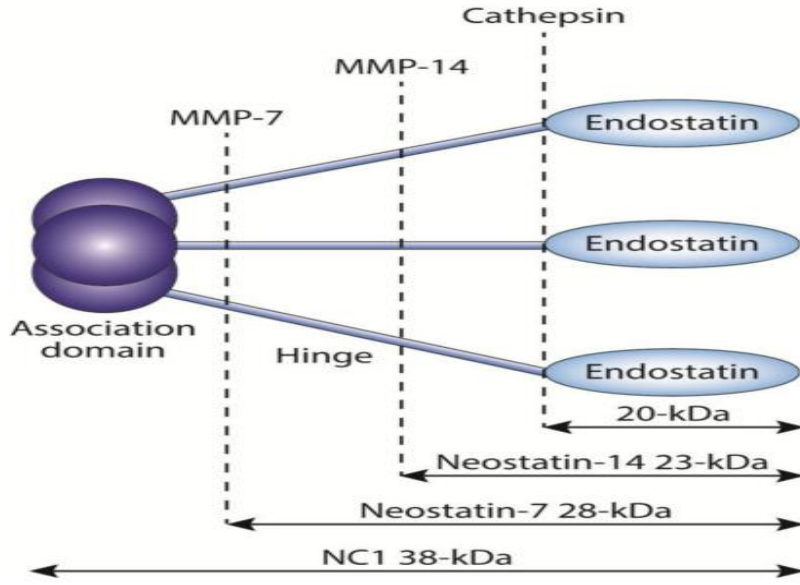
-ES, VEGF yerine VEGFR-1 VE VEGFR-2 reseptörlerine bağlanır, reseptörün fosforilasyonu ve tirozin kinaz aktivitesi ile antianjiojenik ERK/p38/MAPK yolağını aktive eder. Dolayısıyla anjiojenik yolağı inhibe etmiş olur.

-İntegrinler transmembrane hücre yüzeyi reseptör ailesindedir ve hücre-hücre, hücre - ekstraselüler matrix etkileşimlerini düzenler. ES proanjiojenik olan fibronektin ile yarışarak integrin $\alpha5\beta1$ e bağlanır. Bir kez bağlanma yaşandıktan sonra ES; $\alpha5\beta1$ integrinlerin kümelenmesine ve integrinleri sinyal basamaklarına bağlayan bir transmembran ankor proteini ve anjiyogenezin önemli bir düzenleyicisi olan endotelial caveolin-1 ile $\alpha5\beta1$ integrininin birlikte lokalize olmasına neden olur.

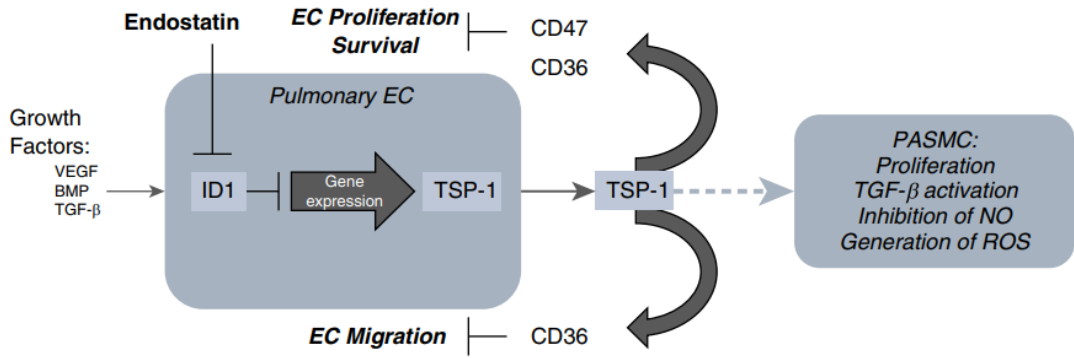
DNA bağlama protein inhibitörü ailesinden bir transkripsiyon faktörü olan ID1 proteini BMP sinyal yolağının ana aracılardan biridir. ID1'in induksiyonu sağlam BMPR-2 yolağına bağlıdır. Kalıtsal PAH'ta BMPR-2 sinyal yolağındaki aksamın ID1 seviyelerinin düşmesine neden olduğu görülmüştür. ID1 proteinin DNA bağlama alanı yoktur. Yüksek seviyelerde eksprese edilen E protein ailesi üyeleri proteinlere afinite göstererek hedef DNA'ya bağlanmalarını engeller, sonuç olarak gen ifadesinin düzenlenmesi, dolayısıyla hücre farklılaşması ve çoğalmasında rol alır. ES, ID1'in yeni tanımlanmış bir negatif regülatördür. Proteozom aracılı ID1'i yıkar ve buna bağlı olarak trombospondin 1 geni üzerindeki süpresyon ortadan kalkar. Bunun sonucu olarak antianjiojenik olan TSP-1(trombospondin 1) sentezini ve salınımı artar. ES pulmoner endotel hücre migrasyonunu; ID1/TSP-1/CD36 bağımlı yolağı ile inhibe eder. Endostatinin ilk ortaya çıkışı 2005 yılında küçük hücre dışı akciğer kanseri tedavisinde etkinliğinin araştırılmasıyla olmuştur ancak ABD'de faz 2 çalışmalarında ES analogu tedavisi başarısız görülmüştür.

PAH'ta remodulasyona uğrayan pulmoner damarların intima ve media tabasında belirgin şekilde ES sentezi ve ekspresyonu arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda artan serum ES seviyeleri ile PAH'ta hastalık ciddiyeti, hemodinamik parametreler ve mortalite ile ilişki bulunmuştur. DSÖ-FS, mPAB, sağ atrium basıncı, serum kreatinin düzeyi, serum sodyum, nt-Pro BNP pozitifkorele görülmüş, kardiyak output ve kardiyak indeksle negatif ilişkiizlenmiştir. Plazma seviyesi yükselmesi artmış mortalite ile ilişkili görüldüğü için PAH progozu açısından yeni bir biyomarker olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca ES'nin 21.kromozom aracılığıyla üretildiği için Down sendromlularda artan PAH insidansının ES'nin artmış senteziyle ilişkili olabileceğini sunan çalışmalar bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda PAH dışında ES seviyelerinin arttığı gözlemlendiği diğer rahatsızlıklar; malignite durumları, diyabeti olan koroner arter hastaları, Alzheimer, KBH, travmatik beyin hasarı, intermitan klidikasyonu periferik arter hastalıkları, ileri evre karaciğer yetmezliği olarak sayılabilir.(156–162)



Şekil 2. TİP VXIII Kollajenden ES sentezi



Şekil 3. ES/TSP-1 Etki Yolağı

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2023/08-08 karar numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra, Haziran 2023-Eylül 2023 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine ileri tetkik amacıyla nefes darlığı şikayeti ile başvurmuş, hastane otomasyon sisteminde son 6 ay içerisinde herhangi bir nedenle çekilen bilgisayarlı akciğer tomografisi olan,211 hastadan dışlama kriterleri sonrası kalan 90 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların her birinin ana pulmoner arter çapına ve ana pulmoner arter/asendan aorta(PA/Ao) çap oranına bakılmış; 50'sinde pulmoner arter genişlemesi görülmüş,40 kişide görülmemiştir. Pulmoner arter genişlemesi saptanan 50 hastanın PH açısından transtorasik ekokardiyografi parametreleri ve serum ES düzeyleri ile,pulmoner arter genişlemesi saptanmayan 40 kişilik kontrol grubunun transtorasik ekokardiyografi ve serum ES seviyeleri, demografik özellikleri ve rutin biyokimya değerleri de dikkate alınarak istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 18 yaşından küçük,80 yaşından büyük olanlar
- Gebeler
- Aktif enfeksiyon varlığı
- Malignite öyküsü
- Serebrovasküler hastalık
- Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
- Kalp yetmezliği tanısı
- Şiddetli böbrek yetersizliği(eGFR< 30ml/dk/1.73 m²)
- Pulmoner emboli öyküsü olanlar

Çalışma kriterlerine uygun olan bilgisayarlı akciğer tomografisinde pulmoner arter genişlemesi olan hastalar ile pulmoner arter genişlemesi olmayan gönüllü kontrol grubu çalışma hakkında bilgilendirilip aydınlatılmış onam formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir.

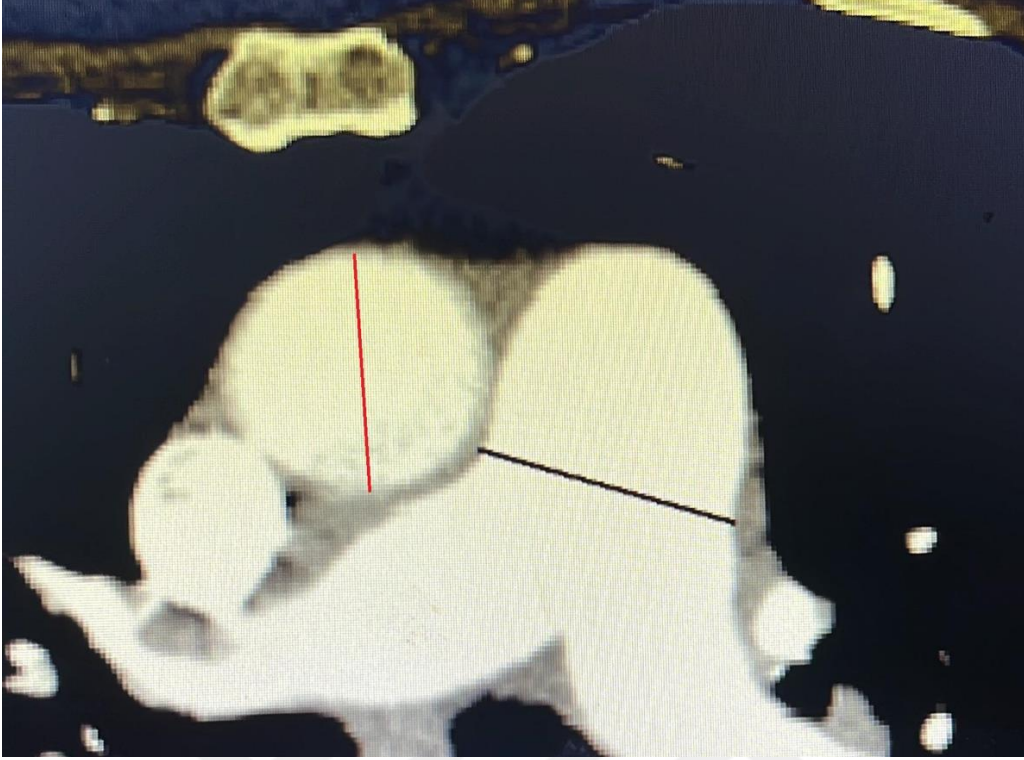
3.1.Bilgisayarlı Akciğer Tomografisi

Ana pulmoner arter ve asendan aorta çaplarının değerlendirilmesinde kullanılan kontrastsız akciğerBT'de görüntülerin elde edilme protokolü:Taramada Aquilion One Vision Edition tarayıcı(Toshiba Medical Systems,Otawara,Japan) 120 kVp enerji değerine,otomatik ekspozur kontrolüne(SD15 ve SD55) ve 1 mm kesit kalınlığına sahip görüntüleri elde etmek için kullanıldı.Tetkik nefes tutma esnasında ve tüm akciğerler dahil olmak üzere spiral görüntü ile elde edildi.Çalışmaya alınan her hastada PA/Ao oranına bakıldı.

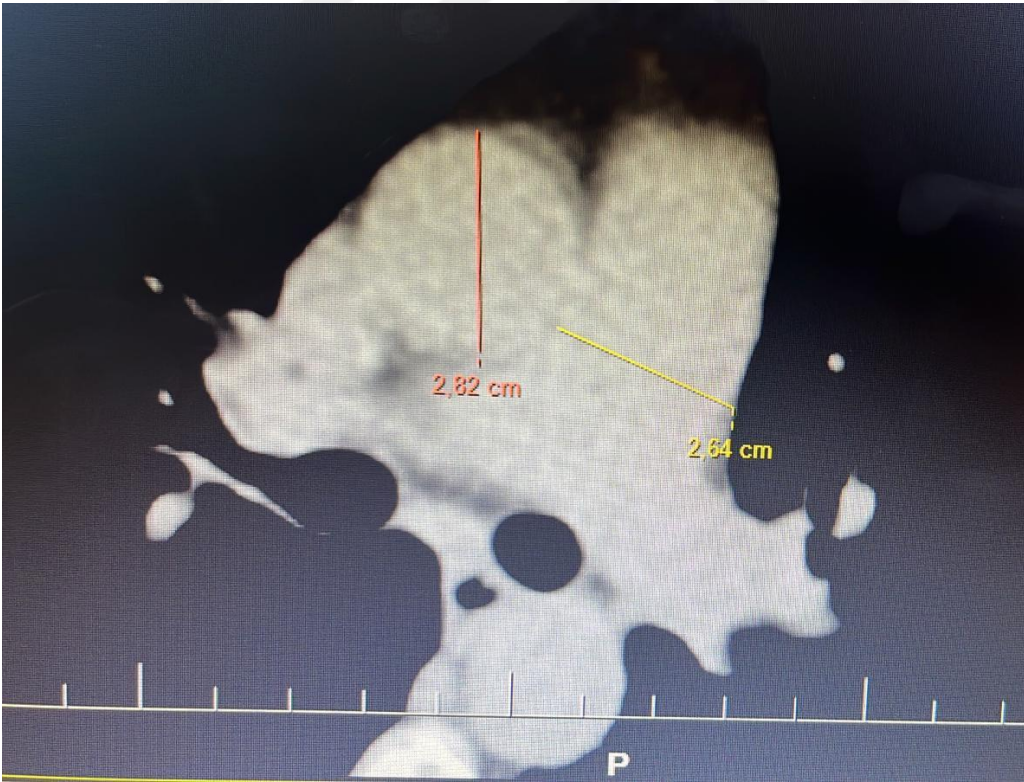
Ana pulmoner arterin çapının,asendan aortanın çapına oranının > 0.9 dan büyük olması pulmoner arter genişlemesi olarak kabul edildi, oranı ≤ 0.9 olanlar pulmoner arter genişlemesi olmayan gönüllü kontrol grubu olarak kabul edildi.

Ana pulmoner arterin çapı; pulmoner arter bifurkasyon seviyesinden, pulmoner damarın uzun aksına dik,asendan aortanın lateralinden, kontrastsız görüntülemeyapıldığı için damar duvarı da ölçüme katılarak ölçüldü.Asendan aorta ana pulmoner arterin çapının ölçüldüğü seviyeden ölçüldü.

Ölçümler farklılık olmaması için tek kişi tarafından alındı.



Şekil 4. Ana Pulmoner Arter/Asendan Aorta Çaplarının Ölçümü(PA/Ao)



Şekil 5. Ana Pulmoner Arter/Asendan Aorta Çaplarının Ölçümü(PA/Ao)

3.2.Endostatin

Hastalardan 3 cc lik kan örnekleri antekübital bölgeden alınıp 30 dakikayı geçmeden santrifüj edildi. Plazma sıvısı pipet ile alınıp Eppendorf tüpüne aktarıldı. Örnekler -80 °C'de buzdolabında saklandı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında ES kiti bulunmadığından dolayı örnekler, soğuk zincir kurallarına göre daha önceden ES düzeyi tetkiki tecrübesi olan dış merkez(Atlas Biyoteknoloji lab/Ankara) laboratuvara gönderildi.ES tetkiki için BT-lab cat.no E1712Hu marka kit kullanılmış,okuması heales marka cat:MB-580 microplaka okuyucuda 450 nm'de alınmıştır.

3.3.Transtorasik Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi ile çalışmaya dahil olan tüm hastalara 20 dakika dinlenme sonrası, kliniğimize ait ekokardiyografi laboratuvarında bulunan Philips EPIQ 7 cihazı ve 2.5 MHZ ultrason probu ile değerlendirme yapıldı. Hastalar monitörize edilip sol lateral dekübit pozisyonuna getirilerek parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk, subkostal görüntüler Amerikan ve Avrupa Kalp Cemiyetinin görüntüleme kılavuzlarına uygun olarak elde edildi. Ölçümler standart olarak 5 kardiyak siklustaki değerlendirmelerin ortalaması alınarak hesaplandı. Ölçümler farklılık olmaması için tek kişi tarafından alındı.

Hastalarda PH ile ilişkili; sPAB, mPAB, Tapse/sPAB oranı, Tapse,Ty velosite,RA alanı,Rv/Lv basal çap oranı,Rvot akselerasyon zamanı,VCl genişliği ve kollabasyonu,Py velositesi,sağ ventrikülkalınlığı,perikardiyal efüzyon varlığı,E/e' oranı,sol atrium volüm indexi,triküspit anulus s' velositesi, sol ventrikül ekzantriste indexinden oluşan ekokardiyografik parametrelere bakılmıştır.

-TY Velositesi: Tüm hastalarda renkli ve devamlı dalga doppler ile elde edilen güçlü ve pik değeri tam olarak seçilebilen triküspit yetmezlik(TY) sinyal intensitesi mevcuttu.Apikal dört boşluk renki doppler incelemede kaçak akımı ile doppler sinyalinin en iyi hizalandığı yerden devamlı doppler ile ölçüldü.Ölçüm yaparken transducerin mitral kapak sinyaline göre medial ve inferiora doğru açılanmasına dikkat edildi.

-sPAB: Basitleştirilmiş Bernoulli denklemine göre hesaplandı.

$(4XYV^2)$ +sağ atrium basıncı(VCI çap/kollabasyonuna göre hesaplandı)

-mPAB: $(0.61XsPAB)+ 2$ mmHg formülü ile hesaplandı.

-Subkostal değerlendirmede; perikardiyal efüzyon varlığı değerlendirildi,RV kalınlığı end diyastolde anülüs kesişiminden ölçüldü,hepatik ven hizasında m-mode ile VCI çapı ölçüldü ve solunumsal değişiminin %50 den fazla olması kollabasyon olarak değerlendirildi.

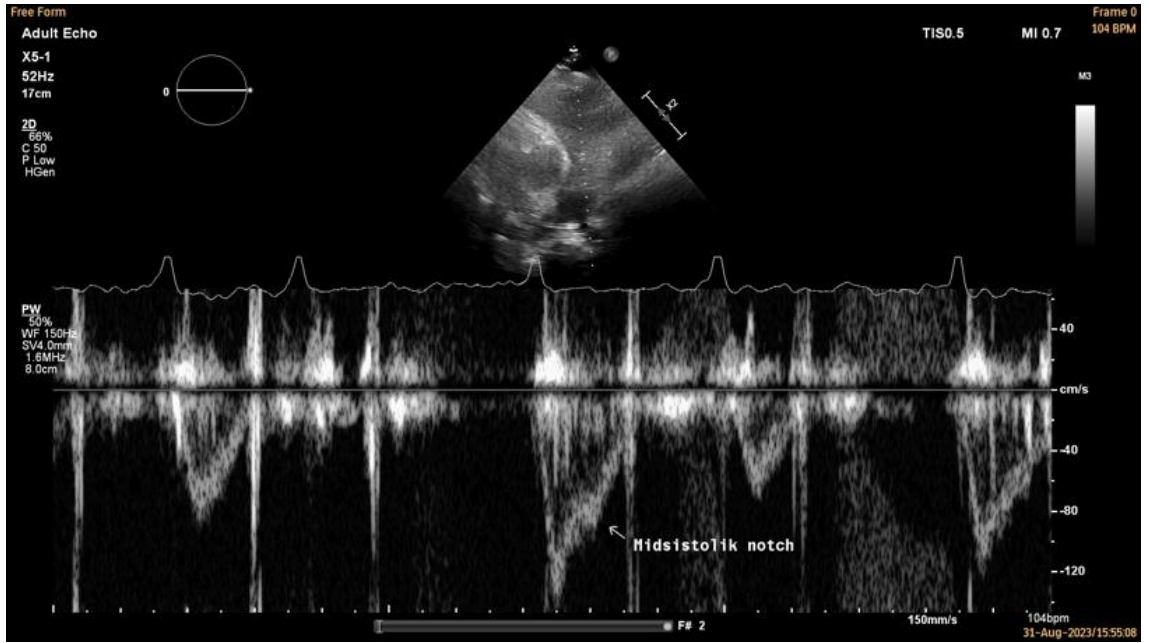
-Triküspit kapak anulusunun sağ ventrikül lateral duvar ile kesiştiği noktadan m-mode ile triküspit anüler plan sistolik yer değiştirme(TAPSE) ölçüldü.

-Triküspit anüler tepe sistolik velositesi(s' dalgası);Apikal dört boşluk görüntülemeye doku doppler kullanılarak triküspit lateral anüler seviyeden ölçüldü.

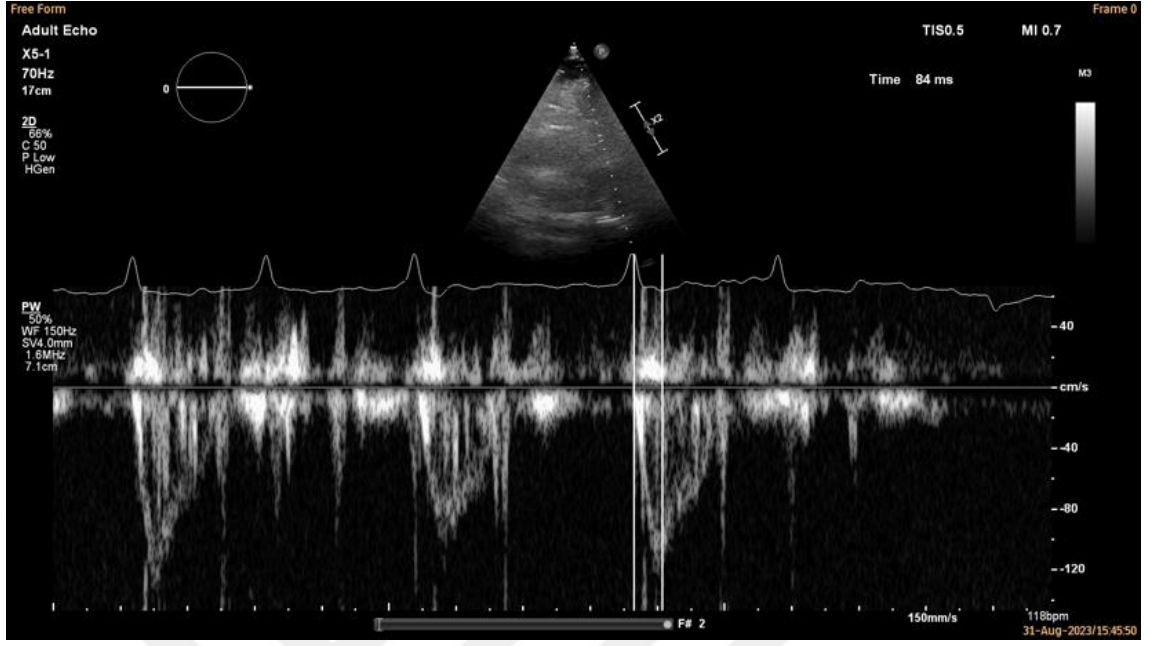
-RA alanı, LAVİ, RV/LV bazal çap uzunluk oranları apikal dört boşlukta ölçüldü-Sol ventrikül ekzantrite indeksi ölçümü ve D-shape varlığının araştırılması parasternal kısa akstan yapıldı.



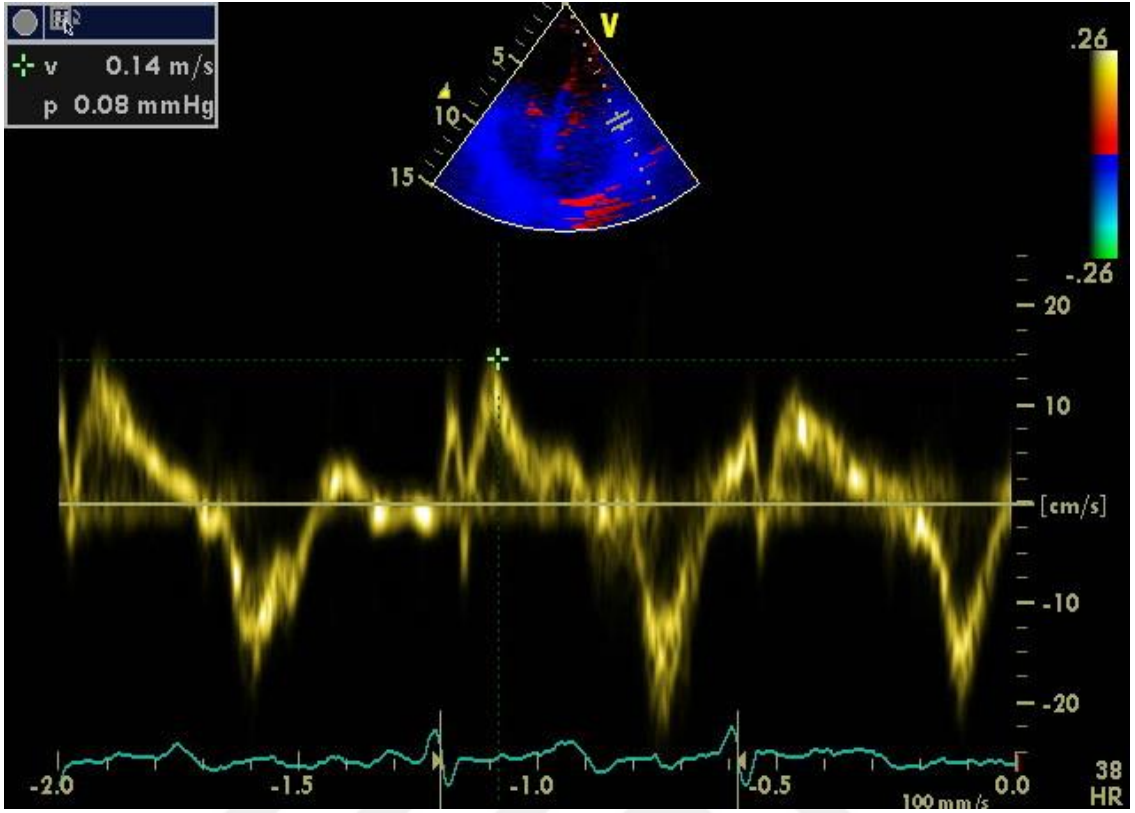
Şekil 6. Parasternal kısa aks görüntülemeye LVEI değerlendirme



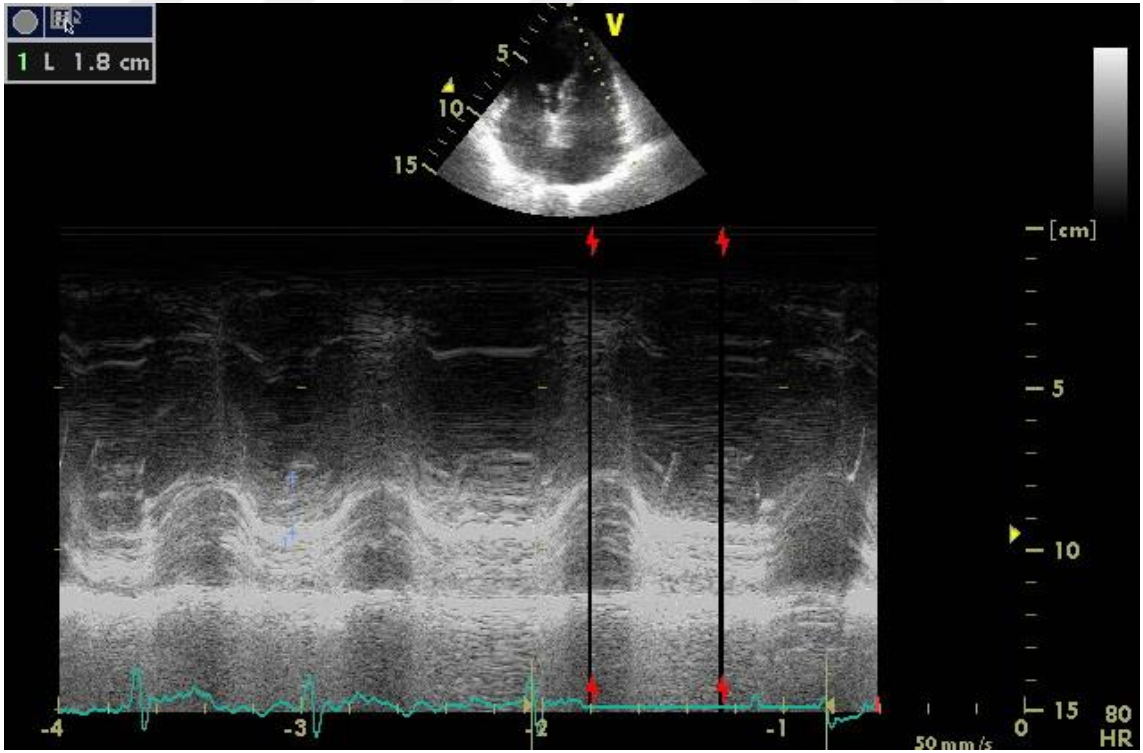
Şekil 7. Parasternal kısa aks değerlendirilmede midsistolik çentiklenme değerlendirme.



Şekil 8. Parasternal kısa aks değerlendirilmede Rvot at ölçümü.



Şekil 9. Apikal 4 boşluk değerlendirmede TDIS' dalga velositesi ölçümü.



Şekil 10. Apikal dört boşluk görüntülemeye TAPSE ölçümü

3.4 İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için gruplar arası karşılaştırma Kikare ve Fisher Exact testleri kullanılarak yapıldı. Devamlı değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm standart sapma, anormal dağılım gösteren değişkenler ortanca(minimum-maksimum) olarak sunuldu. Normal dağılım gösteren bağımsız değişkenlerde iki grubun karşılaştırmasında student T testi; anormal dağılım gösteren bağımsız değişkenlerde iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.En az biri anormal dağılım gösteren devamlı değişkenlerin veya en az biri ordinal olan değişkenlerde korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı.İstatistiksel anlamlılık için toplam Tip 1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 90 hasta alındı. Çalışmadaki tüm hastaların 60'ı kadın(%66,7) 30'u erkek(%33,3) idi ve tüm hastaların yaş ortalaması 54,71 ±15,79 idi. Kontrol grubun 27 'si kadın (%67,5) 13' ü erkek(%32,5),pulmoner arter genişlemesi saptanan olguların 33' ü kadın(%66) 17' si %34 erkekti. Kontrol grubunun yaş ortalaması 51,7 ±13,86 iken, pulmoner arter genişlemesi saptanan olgularda yaş ortalaması 57,12 ± 16,93 idi.Klinik özelliklerine göre değerlendirildiğinde,kontrol grubundaki olguların 18'inde(%45) hipertansiyon,7'sinde(%17,5) diyabetes mellitus (DM) mevcuttu.Pulmoner arter genişlemesi saptanan olguların 23'ünde(%46) hipertansiyon,17'sinde(%34) DM mevcuttu.Pulmoner arter genişlemesi saptanan olgularda DM varlığının yüzdesi daha yüksek olmasına rağmen p=0,074 görülmüş olup,iki grup arasında DM'ye sahip olma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.Çalışmaya alınan 90 hastanın demografik ve klinik özellikleri tablo 4.1 de mevcuttur.

Tablo 4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Pulmoner arter/aort çapı<0.9 n=40	Pulmoner arter/aort çapı>0.9 n=50	Total n=90	p
Yaş, M±SS	51,7±13,86	57,12±16,93	54,71±15,79	0,106
Cinsiyet, Kadın, n (%)	27(%67,5)	33(%66)	60(%66,7)	0,881
Boy (cm) M±SS	163,55±10,80	166,80±8,33	165,35±9,59	0,111
Kilo (kg)	76,17±16,15	80,04±15,91	78,32±16,04	0,259
VKİ (kg/m ²)	28,38±5,38	28,71±4,79	28,56±5,04	0,361
VYA (m ²)	1,85±0,23	1,91±0,21	1,88±0,22	0,175
HT, n ,(%)	18(%45)	23(%46)	41(%45,6)	0,925
DM, n (%)	7(%17,5)	17(%34)	24(%26,7)	0,074

p<0,05

VKİ: vücut kitle indeksi, VYA: vücut yüzey alanı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus

Pulmoner arter genişlemesi olan grup ile kontrol grubunun laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; ALT, AST, TSH, Hb değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu.

Kontrol grubunda ES seviyesi 5,36(2,87-108) ng/ml,pulmoner arter genişlemesi saptanan grupta ES seviyesi 4,98(2,85-141,20)ng/ml ; p = 0,165 olup endostatin seviyeleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.Pulmoner arter genişlemesi olan grup ile kontrol grubunun sırasıyla serum kreatinin değeri 0,86 ± 0,25 mg/dl ve 0,73 ±0,14 mg/dl p= 0,002 ; üre değeri 32(16-101) mg/dl ve 26,5(14-46) mg/dl p=0,002 ; GFR değeri 84,64 ± 24,14 ml/dk/1.73m² ve 96,47 ±18,04 ml/dk/1.73m² p=0,009 olup, pulmoner arter genişlemesi olan grupta üre, kreatinin değeri daha yüksek;GFR ise daha düşük görüldü ve kontrol grubu ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.Çalışmaya alınan 90 hastanın laboratuvar parametreleri tablo 4.2 de mevcuttur.

Tablo 4.2 Hastaların laboratuvar parametreleri

	Pulmoner arter/aort çapı<0.9, n=40	Pulmoner arter/aort çapı>0.9 n=50	Total n=90	p
Üre,med.(min-max)(mg/dl)	26,5(14-46)	32(16-101)	29(14-101)	0,002*
Kreatinin, M±SS(mg/dl)n	0,73±0,14	0,86±0,25	0,8±0,22	0,002*
GFR (ml/dk/1.73m ²)	96,47±18,04	84,64±24,14	89,9±22,32	0,009*
ALT, (IU/L),med.(min-max)	14(6-53)	13,5(5-50)	14(5-53)	0,575
AST, (IU/L),M±SS	17,4±4,96	17,22±5,27	17,3±5,11	0,869
Hb (g/dL)	13,38±1,54	12,72±1,87	13,01±1,75	0,079
TSH,med.(min-max) (mIU/L)	1,92(0,87-4,75)	1,82(0,28-4,73)	1,92(0,28-4,75)	0,611
Endostatin (ng/mL)	5,36(2,87-108)	4,98(2,85-141,20)	5,1(2,85-141,20)	0,165

p<0,05 GFR: glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat aminotransferaz, Hb: Hemoglobin , TSH: tiroid stimulan hormon

Çalışmaya alınan 90 hastanın ana pulmoner arter/asendan aort çap oranlarının laboratuvar değerleriyle korelasyonuna bakıldığında; olguların PA/Ao çap oranları ile üre seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı($r = 0,252$ $p = 0,017$). PA/Ao oranları ile GFR düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı. ($r = -0,236$ $p = 0,025$). Serum ES düzeyi ile PA/Ao çap oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi. ($p = 0,164$)

Tablo 4.3 PA/Ao çap oranıyla laboratuvar değerlerinin korelasyonu

	r	p
Üre (mg/dL)	0,252	0,017*
Kreatinin (mg/dL)	0,176	0,098
GFR(ml/dk/1.73m ²)	-0,236	0,025*
ALT(IU/L)	-0,095	0,373
AST(IU/L)	-0,037	0,726
Hb (g/dL)	-0,205	0,053
TSH(mIU/L)	-0,036	0,734
Endostatin (ng/mL)	-0,148	0,164

Pulmoner arter genişlemesi olan vaka grubu ile kontrol grubunun bilgisayarlı tomografi ile ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında; vaka grubunun ana pulmoner arter çap genişliği ortalaması $36,42 \pm 6,5$ mm, asendan aorta çap genişliği ortalaması $31,26 \pm 4,76$ mm ,kontrol grubunun ana pulmoner arter çap genişliği ortalaması $26,49 \pm 6,18$ mm ,asendan aorta çap genişliği ortalaması $33,19 \pm 7,63$ mm idi. Her iki grubun asendan aorta çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken($p=0,166$),ana pulmoner arter çap genişlikleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p < 0,001$).Vaka grubunda ortalama PA/Ao oranı $1,16 \pm 0,14$ iken,kontrol grubunda PA/Ao oranı $0,8 \pm 0,94$ saptandı.

Transtorastik ekokardiyografi parametreleri açısından fark olup olmadığını analiz ettiğimizde test sonucuna göre $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde; sPAB($p < 0,001$), TY velosite($p < 0,001$), mPAB($p < 0,001$), TAPSE($p < 0,001$),S' dalga velositesi ($p < 0,001$),RA alanı($p < 0,001$) ,RV uzunluğu ($p < 0,001$),VCI çapı ($p < 0,001$),RVOT at ($p < 0,001$) ,PY velositesi ($p < 0,001$) ,RVOT kalınlığı ($p < 0,001$) ,LAVİ ($p < 0,001$), LV eksantrite ($p < 0,001$) ,TAPSE/sPAB ($p < 0,001$),midsistolik çentiklenme ($p < 0,001$) değişkenleri pulmoner arter genişlemesi olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekti. Vaka grubunda VCI kollabasyonu %66 oranında görülürken , kontrol grubunda VCI kollabasyonu olguların %100 ünde mevcuttu.VCI kollabasyonu izlenmesi kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$).

Tablo 4.4 PA/Ao çap oranıyla BT ve Ekokardiyografi Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Pulmoner arter/aort çapı<0.9 n=40	Pulmoner arter/aort çapı>0.9 n=50	Total n=90	p
PAçapı ,mm	26,49 ±6,18	36,42±6,5	32±8,04	<0,001*
Ao çapı ,mm	33,19±7,63	31,26±4,76	32,12±6,24	0,166
PA/Ao	0,8±0,94	1,16±0,14	1±0,21	<0,001*
sPAB ,mmHg	25,8(15,6-40)	38,75(25-85)	31,15(15,6-85)	<0,001*
TY velosite ,m/s	2,54±0,31	3,12±0,6	2,87±0,57	<0,001*
mPAB ,mmHg	17,7(11,5-26,4)	25,6(12,98-53,8)	20,95(11,5-53,8)	<0,001*
TAPSE ,mm	22,27±2,2	19,12±4,36	20,52±3,88	<0,001*
TDIS' Velosite ,cm/s	17,97±1,84	14,94±2,65	16,28±2,76	<0,001*
RA Alanı ,cm ²	13,49±2,33	19,23±6	16,68±5,52	<0,001*
RV ,mm	35,32±2,64	40,3±4,97	38,08±4,77	<0,001*
LV ,mm	41,57±3,52	43,64±4,13	42,72±3,99	0,014
RV/LV oranı	0,85±0,9	0,92±0,1	0,89±0,11	<0,001*
VCI ,cm	1,8(1,31-2,2)	2(1,4-2,9)	1,9(1,31-2,9)	<0,001*
RVOT AT ,ms	126,32±11,06	105,84±22	114,94±20,61	<0,001*
PY Velosite ,m/s	1,26±0,3	1,58±0,46	1,43±0,43	<0,001*
RVOT kalınlığı ,mm	4(3-7)	6(3-16)	5(3-16)	<0,001*
LAVI ,ml/m ²	15,75(10,6-25,2)	20,5(18,7-37,5)	17,85(10,6-37,5)	<0,001*
LV Eksantrite	0,99±0,01	1,04±0,07	1,02±0,06	<0,001*
E/e'	7(4-27)	9,25(4-26)	8(4-27)	<0,001*
TAPSE/sPAB,mm/mmHg	0,89(0,52-1,53)	0,51(0,16-1,38)	0,67(0,16-1,53)	<0,001*
VCI kollabasyon	40(%100)	33(%66)	73(%81.1)	<0,001*
D-shape	0(%0)	7(%14)	7(%7.8)	0,016
Perikardial efüzyon	0(%0)	2(%4)	2(%2.2)	0,501
Midsistolik çentik	0(%0)	12(%24)	12(%13.3)	<0,001*

p<0,05 PA: pulmoner arter, Ao: asendan aort, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, TY: triküspit yetmezlik, mPAB: ortalama pulmoner arter basıncı, TDIS' : doku doppler s' dalgası, RA : sağ atrium, RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül, VCI: vena kava inferior, RVOT AT: sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon zamanı, PY: pulmoner yetmezlik, LAVI: sol atrium volüm indeksi

Çalışmadaki tüm hastaların PA/Ao oranları ile transtorasik ekokardiyografi parametrelerinin korelasyonu incelendiğinde , olguların PA/Ao oranları ile sPAB($r=0,443$ $p< 0,001$),TY velosite ($r=0,436$ $p< 0,001$),mPAB($r=0,449$ $p< 0,001$),RA alanı ($r=0,614$ $p< 0,001$),RV uzunluğu($r=0,478$ $p< 0,001$),RV/LV oranı($r=0,446$ $p< 0,001$),RVOT kalınlığı($r=0,433$ $p< 0,001$), LAVİ ($r=0,437$ $p< 0,001$),LV eksantrisite index($r=0,514$ $p< 0,001$),midsistolik çentik görülmesi($r=0,336$ $p< 0,001$) değişkenleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon;TAPSE($r= - 0,419$ $p< 0,001$),S' dalga velositesi($r= - 0,524$ $p< 0,001$),VCI kollabasyonu($r= - 0,480$ $p< 0,001$),RVOT at($r= - 0,489$ $p< 0,001$),TAPSE/sPAB oranı($r= - 0,495$ $p< 0,001$) değişkenleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Tablo 4.5 PA/Ao Oranıyla Ekokardiyografik Ölçümlerin Korelasyonu

	r	p
sPAB (mmHg)	0,443	<0,001*
TY Velosite (m/s)	0,436	<0,001*
mPAB (mmHg)	0,449	<0,001*
TAPSE (mm)	-0,419	<0,001*
TDIS' Velosite (cm/s)	-0,524	<0,001*
RA Alanı (cm ²)	0,614	<0,001*
RV (mm)	0,478	<0,001*
LV (mm)	0,192	0,070
RV/LV oranı	0,446	<0,001*
VCI (cm)	0,305	0,003
VCI kollabasyonu	-0,480	<0,001*
RVOT AT (ms)	-0,489	<0,001*
PY Velosite (m/s)	0,337	<0,001*
RVOT kalınlığı (mm)	0,433	<0,001*
LAVI (ml/m ²)	0,437	<0,001*
LV Eksantrisite Index	0,514	<0,001*
E/e'	0,310	0,003
D-shape	0,307	0,003
Perikardial effüzyon	0,096	0,369
Midsistolik çentik	0,336	<0,001*
TAPSE/sPAB (mm/mmHg)	-0,495	<0,001*

Serum ES düzeyi, sPAB ($r=0,256$ $p=0,015$),TY velosite($r=0,272$ $p=0,010$), mPAB($r=0,247$ $p=0,019$),LAVİ($r=0,232$ $p=0,028$) değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişkili; TAPSE($r= -0,242$ $p=0,021$),S' velositesi ($r= -0,260$ $p=0,013$), TAPSE/sPAP ($r=-0,248$ $p= 0,018$)değerleriyle de istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişkili saptandı.



Tablo 4.6 Endostatinin BT ölçümleri ve Ekokardiyografik parametreler ile korelasyonu

	r	p
Pulmoner arter çapı (mm)	-0,150	0,158
Aort çapı (mm)	0,027	0,802
PA/AO oranı	-0,148	0,164
sPAB (mmHg)	0,256	0,015
TY Velosite (m/s)	0,272	0,010
mPAB (mmHg)	0,247	0,019
TAPSE (mm)	-0,242	0,021
TDIS' Velosite (cm/s)	-0,260	0,013
RA Alanı (cm ²)	-0,189	0,074
RV (mm)	0,224	0,034
LV (mm)	0,228	0,031
RV/LV oranı	-0,073	0,495
VCI (cm)	-0,170	0,109
VCI kollabasyonu	0,086	0,421
RVOT AT (ms)	0,177	0,095
PY Velosite (m/s)	-0,202	0,056
RVOT kalınlığı (mm)	-0,206	0,052
LAVI (ml/m ²)	0,232	0,028
LV Eksantrite Index	-0,019	0,860
E/e'	-0,164	0,122
D-shape	-0,070	0,510
Perikardial effüzyon	-0,009	0,935
Midsistolik çentiklenme	-0,104	0,330
TAPSE/sPAB (mm/mmHg)	-0,248	0,018

$p < 0,05$

sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, TY: triküspit yetmezlik, mPAB: ortalama pulmoner arter basıncı, TDIS' : doku doppler s' dalgası, RA : sağ atrium, RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül, VCI: vena kava inferior, RVOT AT: sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon zamanı, PY: pulmoner yetmezlik, LAVI: sol atrium volüm indeksi

5.TARTIŞMA

PH erken dönemde tanı konulmaz ise sağ kalp yetersizliği ve yüksek mortalite oranlarına sahip ilerleyici bir hastalıktır. Bu yüzden PH'nin erken dönemde tespiti çok önemlidir. Kesin tanısı sağ kalp kateterizasyonu olsa da; invaziv bir yöntem olmasından dolayı malign aritmi, pulmoner arter rüptürü, perikardiyal efüzyon gibi komplikasyonlar gelişebileceğinden toraks BT ve ekokardiyografi gibi görüntüleme yöntemleri erken tanı açısından önem kazanmaktadır. PH şüphesinde çoğunlukla ilk başvuru olan görüntüleme yöntemi olan ekokardiyografi ile yapılan bir çalışmada sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen hemodinamik parametreler ile; ana pulmoner arter ve PA/Ao oranlarının ölçümü anlamlı olarak pozitif ilişkili görülmüştür.(164) Diğer taraftan ekokardiyografik yorumlama kişiden kişiye değişebileceğinden ve özellikle akciğer hastalıklarında ekokardiyografi penceresinin kötü olması nedeniyle PH tanısı atlanabilmektedir. KOAH hastalarının yaklaşık %40 ında hava hapsine bağlı uygun ekokardiyografik ölçümler elde edilememektedir. Bir başka PH tanısında öne çıkan invaziv olmayan görüntüleme yöntemi olan bilgisayarlı akciğer tomografisi ile yapılan çok sayıda çalışma, PA/Ao oranı ile PH ilişkisine olan ilginin arttığını göstermektedir. PH'de ana pulmoner arter ve majör dallarında selektif olarak genişleme görülürken, asendan aortada PH'ye bağlı genişleme beklenmez. PA/Ao oranı hastanın boyu, vücut yüzey alanı gibi kişiye bağlı faktörlerden oransal olarak eşit şekilde etkileneceğinden tek başına ana pulmoner arter çapı ölçümüne göre pulmoner arter basıncını yansıtmakta ve pulmoner arter genişlemesi olarak değerlendirilmediği daha güvenilir bulunan bir ölçümdür.(166) Ayrıca bilgisayarlı tomografide PA/Ao ölçümü ekokardiyografideki gibi hastaya bağlı eko penceresinden etkilenmez. Non invaziv görüntüleme yöntemlerinin PH tespiti açısından birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları olmasına rağmen henüz PH ve olası gelişen sağ kalp yetmezliği tanısına dair kabul görmüş belirteç olarak kullanılabilecek bir biyomolekül bulunmaması dikkat çekicidir. ES biyomolekülü ile özellikle PAH hastalarında yapılan birçok çalışma mevcut olsa da daha önce PH için risk

olarak kabul edilen pulmoner arter genişlemesi veya PA/Ao oranları ile serum ES biyomolekölü düzeyini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Biz çalışmamızda bilgisayarlı akciğer tomografisinde pulmoner arter genişlemesi olan (PA/Ao > 0.9) ve pulmoner arter genişlemesi olmayan (PA/Ao ≤ 0.9) toplamda 90 kişiden oluşan 2 grup hastada PA/Ao oranları ile PH ilişkili tüm ekokardiyografi parametreleri ve serum endostatin düzeylerini karşılaştırarak; PH varlığı için önemli bir işaret kabul edilen pulmoner arter genişlemesi ile ekokardiyografik parametrelerin ve serum ES düzeyinin ilişkisinin incelenmesini amaçladık.

Çalışmamızda PA/Ao oranına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında; pulmoner arter genişlemesi olan grubun üre, kreatinin değerleri daha yüksek, GFR değeri ise daha düşük bulunmuştur. Ayrıca PA/Ao çap oranıyla serum üre seviyesi pozitif ilişkili, GFR ise negatif ilişkili bulunmuştur.

Bu durum pulmoner arter genişlemesi olan grupta PA/Ao oranı normal saptanan hasta grubuna göre renal fonksiyon testlerindeki gerileme olarak yorumlanmıştır. PH'de hemodinamik bozulmaya bağlı organ perfüzyonlarındaki kronik azalma farklı organlarda yetmezlik için zemin hazırlar. PH'de artan sağ kalp basınçları renal venöz konjesyona yol açar, ortaya çıkan renal venöz konjesyon renal fonksiyonlardaki bozulmaya neden olur. (167,168) Shah ve arkadaşları PAH hastalarında gerçekleştirdikleri geniş kohort çalışmada; serum kreatinin seviyesi >1.4 mg/dL olan hastalar ile < 1.0 mg/dl olan hastaları kıyaslamış ve renal fonksiyonların PAH hastalarında bağımsız mortalite belirleyicisi olarak tespit etmiştir. (169) Ayrıca bir diğer araştırma olan REVEAL çalışması böbrek yetmezliğinin bağımsız olarak PAH'da daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (170)

Endojen anijogenez inhibitörü olan ES; PAH hastalarında kötü sonuçlarla, çocuk hastalarda ise yetersiz akciğer gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.(171)Ayrıca Down sendromunda artan PAH prevalansı, 21.kromozom aracılığıyla sentezlenen ES ile ilişkili bulunmuştur.(172,173)

Çalışmamızda PA/Ao oranına göre serum ES seviyelerinin karşılaştırılmasında, PA/Ao oranı $> 0,9$ olan grup ile PA/Ao $\leq 0,9$ olan grubun ES seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Ayrıca PA/Ao oranlarıyla serum ES seviyesi arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Truong ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada PH şüpheli 228 hastaya sağ kalp kateterizasyonu yapılmış , 136 kişi grup 1 ile 5 arası PH tanısı almış.BT'de yapılan ölçümler ile PA/Ao oranı $\leq 0,9$ u normal , $> 0,9$ u hafif yüksek, > 1 i orta derece yüksek, $> 1,1$ i ciddi yüksek olarak kabul edilmiş.PH olmayan gruba göre PH'li grupta daha yüksek PA/Ao çap oranları görülmüş.PA/Ao oranları sağ kalp kateterizasyonundaki sPAB,mPAB,PKUB,RA basıncı gibi hemodinamik ölçümler ve ekokardiyografideki sPAB ile ilişkili bulunmuş.Ayrıca bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak bu çalışmada da serum kreatinin değerleri anlamlı şekilde PH grubunda yüksek tespit edilmiş.PA/Ao oranlarına göre değerlendirildiğinde; $\leq 0,9$ olması %93 sensitivite ile PH u dışlamış , > 1 olması PH için kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş, $> 1,1$ olması % 100 spesifite ile PH tanısı koydurtmuş.(163)

Yapılan bir başka çalışmada koroner bt anjiyografi ve ekokardiyografi ile değerlendirilen 193 hastanın PA/Ao oranlarıyla sol kalp fonksiyonları karşılaştırılmış olup; hasta popülasyonunun ortalama PA/Ao oranı $0,76 \pm 0,12$

olarak saptanmıştır. PA/Ao oranıyla; Sol atrium volüm ile belirgin olmakla beraber, E/e' ölçüleriyle de pozitif ilişkili tespit edilmiştir.(174)

Çalışmamızdaki ekokardiyografik değerlendirmede ise; PA/Ao oranı >0.9 olan hasta grubunda hemodinamiyi yansıtan TY velosite, sPAB, mPAB,PY velosite,VCl çapı ve kollabasyonu değerlendirmeleri anlamlı şekilde daha yüksek görülmüştür.Diğer tarafa sol kalp fonksiyonları ve dolun basınçlarıyla ilişkili LAVI ve E/e' değerleri pulmoner arter genişlemesi olan grupta anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiştir.Çalışmamızdaki ekokardiyografik bulgularımız bu iki çalışma ile uyumlu görülmüştür.Ayrıca çalışmamızdaki PA/Ao oranıyla en güçlü pozitif ilişkinin RA alanı ile , en güçlü negatif ilişkinin ise sağ kalp fonksiyon bozulması göstergesi olan TDIS' velositesi ile görülmesi dikkat çekicidir.

Domico ve arkadaşları PAH hastalarında yaptıkları çalışmada; serum ES seviyesini invaziv hemodinamik ölçümlerle ilişkili bulmuşlardır.Serum ES seviyesi mPAB,PVR ile pozitif ilişkili bulunmuştur.ES seviyesi PA/Ao oranında olduğu gibi serum kreatinin seviyesiyle ilişkili tespit edilmiştir.(175)Yapılan başka bir çalışmada 48'i grup 1 PH'li,5'i grup 2 PH'li,4'ü grup 3 PH'li,50'si grup 4 PH'li hastalardan oluşan hasta popülasyonunun da mPAB değerleri gruplar arasında değişse de serum ES seviyeleri açısından gruplar arası fark görülmemiş ,ancak ES seviyeleri hemodinamik ölçümlerden PVR ile belirgin ilişkili bulunmuştur.(176)Her iki çalışmadaki ES'nin PVR ile ilişkisi pulmoner vaskülopati patogenezindeki rolü ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda ise ES seviyeleri ekokardiyografik sPAB, TY velosite, mPAB ölçümleriyle ilişkili bulunmuş olup bu sonuçlar bahsedilen çalışmalar ile uyumludur.

Yapılan araştırmalarda iskemik kalp hastalığı olan kişilerin miyokard dokusunda, perikardiyal sıvısında ve kan dolaşımında anti-anjiojenik olan ES seviyelerinde artma tespit edilmiş ve ES nin koroner kollateralizasyonu olumsuz etkilediği tespit edilmiştir.(177–179)Kardiak stres perfüzyon MR görüntüleme çalışmasında PAH hastalarında RV sistolik fonksiyon ile ilişkili olduğu düşünölen RV miyokardial perfüzyon rezerv indeksinde düşöş görölmüş,dahası RV miyokardial perfüzyon rezerv indeksi mPAB ile negatif ilişkili bulunmuştur.(180)Yürütölen başka bir çalışmada ise RV hipertrofisinde anjiojenik etkili VEGF düzeylerinin arttığı ,RV yetersizliklerinde ise VEGF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. (181,182)Ayrıca, PAH hastalarında RV kapiller dansitesinde ve VEGF seviyelerinde düşöş ile ilişkili çalışmalar bulunmaktadır.(183,184)

Tüm bu bilgileri göz önüne aldığımızda, henüz miyokardial mikrovasköler dolaşım görüntölenemiyor olsa da ; koroner kollateral gelişimi negatif yönde etkilediği ile ilgili çalışma verileri olan ES,PAH gelişimindeki iyi bilinen VEGF aracılı etkilerini RV'de de gösterip VEGF inhibisyonu yaparak RV'de kapiller damar kaybına neden olup , PH nedeniyle hipertrofiye uğrayıp oksijen ihtiyacı zaten artmış olan sağ ventrikölün yetmezliğine neden oluyor olabilir.

Çalışmamızda PA/Ao oranı ile serum ES düzeyi arasında ilişki bulunmamış olsa da; ES ile RV fonksiyon göstergesi olan ekokardiyografik parametrelerden TDIS' velositesi, TAPSE,TAPSE/sPAB arasında ilişki tespit edilmiş olup bu durum ES'nin RV yetmezlik ile ilişkili olabileceği düşünöcemiz ile uyumludur.

ES seviyesi ile PA/Ao oranlarının çalışmamızda ilişkisiz görölmesinin muhtemel nedenlerine değinecek olursak; PA/Ao oranının > 0,9 olması PH için belirteç sayılsa da pulmoner arter genişlemesi inflamasyon,akciğer hava hapsi,

pulmoner kapiller kaybı,hipoksik vazokonstrüksiyon,genetik sebepler gibi faktörlerle de ilişkilendirilmiştir.PA/Ao oranının ≤ 0.9 olması yüksek sensitivite ile PH'yi dışlasa da,PA genişlemesi olmaması PH'yi kesin olarak dışlamaz veya PA genişlemesi olan her hastada PH saptanmayabilir.(185)Diğer yandan PA çapı ve PA/Ao oranı PH'deki sPAB,mPAB gibi hemodinamik değişikliklerden daha hassas bir şekilde etkileniyorken ;ES'nin daha çok PH'nin nihai sonucu ve en önemli mortalite nedeni olan RV yetmezliği ile daha yakın ilişkili olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Son olarak ES single nükleotid polimorfizminde 104. pozisyondaki aspartik asit yerine asparjin amino asitinin yer aldığı varyantı taşıyıcı statüsünde değerlendirilmiştir ve bu polimorfizme sahip hastalarda serum ES seviyeleri daha düşük görülmüştür. Çalışmamızdaki serum ES düzeylerinin düşüklüğü single nükleotid polimorfizminden kaynaklanıyor olabilir.(175)

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın tek merkezli olması ve hasta popülasyonunun küçük olması çalışma ile ilgili başlıca kısıtlılıklardandır. ES ile ilgili literatürdeki çalışmalara baktığımızda daha çok PAH grubundaki hastalarda serum seviyesi ile sağ kalp kateterizasyonundaki hemodinamik ölçümlerin veya ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılmalarının yapıldığını görmekteyiz. Çalışmamızda vaka grubundaki 50 hastada PH gruplandırması açısından tetkik yapılmamıştır. Çalışmamızda sağ kalp kateterizasyonu ile PVR ölçümü yapılmamıştır.PVR değeri ile sağ kalp ilişkili ekokardiyografi parametrelerinin serum ES seviyeleriyle karşılaştırılması,ES'nin pulmoner vaskülopati ve sağ kalp yetmezliği ile olası ilişkisini aydınlatmada daha faydalı olabilirdi.Ayrıca PVR değeri ile PA/Ao oranı karşılaştırılıp serum ES seviyesi ile ilgili bir eşik değer tespit edilmeye çalışılabilirdi.Diğer yandan ES seviyelerinin PH ve sağ kalp

yetmezliği ilişkili EKG ve fizik muayene bulgularıyla karşılaştırılması klinik açıdan bize daha faydalı bilgiler verebilirdi. Çalışmamızda serum ES seviyelerinin PA/Ao ap oranıyla olası ilişkisini zayıflatacak single nükleotid polimorfizminin araştırılmaması ve VEGF aracılı etkilerini destekleyebilecek serum VEGF seviyelerine bakılmaması çalışma ile ilgili diğer kısıtlılıklardır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Pulmoner arter genişlemesi PH açısından önemli bir bulgudur.alışmamızda PH ilişkili ekokardiyografi parametrelerinin hepsine bakılmış ve büyük çoğunluğu PA/Ao oranlarıyla ilişkili bulunmuştur.Bilgisayarlı tomografide pulmoner arter genişlemesi saptanan her hasta ekokardiyografi planlanması için kardioloji bölümüne yönlendirilmelidir.Pulmoner arter genişlemesi ile serum ES düzeyi arasında ilişki bulunamamış ancak ES seviyesi ile ekokardiyografik RV fonksiyon belirteci ölçümlerle ilişki bulunmuştur.Bu durum PA/Ao oranının PH'deki hemodinamik değişimlerden daha kolay etkilenmesi ,endostatinin ise PH'nin daha ileri aşamasındaki pulmoner vaskülopati ve sağ kalp yetmezliğiyle daha yakın ilişkili olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. ES molekülünün pulmoner düzeyde bir çok çalışması bulunmaktadır.PH'nin en önemli mortalite sebebi olan gelişen sağ kalp yetmezliğiyle ilişkisini araştıracak daha geniş çaplı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7.KAYNAKÇA

1. Gelzinis TA. Pulmonary Hypertension in 2021: Part I—Definition, Classification, Pathophysiology, and Presentation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022 Jun 1;36(6):1552–64.
2. Bossone E, D’Andrea A, D’Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: From diagnosis to prognosis. Vol. 26, *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2013. p. 1–14.
3. Crager SE, Humphreys C. Right Ventricular Failure and Pulmonary Hypertension. Vol. 40, *Emergency Medicine Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2022. p. 519–37.
4. Thandavarayan RA, Chitturi KR, Guha A. Pathophysiology of Acute and Chronic Right Heart Failure. Vol. 38, *Cardiology Clinics.* W.B. Saunders; 2020. p. 149–60.
5. Cassady S, Ramani G V. Right Heart Failure in Pulmonary Hypertension. Vol. 38, *Cardiology Clinics.* W.B. Saunders; 2020. p. 243–55.
6. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Vol. 43, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2022. p. 3618–731.
7. Niznansky M, Kavan J, Zemankova P, Prskavec T, Ambroz D, Jansa P, et al. Computed tomography angiographic parameters of pulmonary artery as prognostic factors of residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Journal of International Medical Research.* 2021;49(3).
8. Zouk AN, Gulati S, Xing D, Wille KM, Rowe SM, Michael Wells J. Pulmonary artery enlargement is associated with pulmonary hypertension and decreased survival in severe cystic fibrosis: A cohort study. *PLoS One.* 2020 Feb 1;15(2).
9. Cuttica MJ, Bhatt SP, Rosenberg SR, Beussink L, Shah SJ, Smith LJ, et al. Pulmonary artery to aorta ratio is associated with cardiac structure and functional changes in mild-to-moderate COPD. *International Journal of COPD.* 2017 May 12;12:1439–46.
10. Iliaz S, Tanriverdio E, Chousein EGU, Ozturk S, Iliaz R, Cetinkaya E, et al. Importance of pulmonary artery to ascending aorta ratio in chronic

- obstructive pulmonary disease. *Clinical Respiratory Journal*. 2018 Mar 1;12(3):961–5.
11. Taksande A, Pujari D, Jameel PZ, Meshram R, Taksande B. Prevalence of pulmonary hypertension among children with down syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 10, *World Journal of Clinical Pediatrics*. Baishideng Publishing Group Co; 2021. p. 177–91.
 12. Bush DS, Ivy DD. Pulmonary Hypertension in the Population with Down Syndrome. Vol. 11, *Cardiology and Therapy*. Adis; 2022. p. 33–47.
 13. Saji T. Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension associated with Down syndrome. Vol. 56, *Pediatrics International*. Blackwell Publishing; 2014. p. 297–303.
 14. Griffiths M, Yang J, Vaidya D, Nies M, Brandal S, Ivy DD, et al. Biomarkers of Pulmonary Hypertension Are Altered in Children with Down Syndrome and Pulmonary Hypertension. *Journal of Pediatrics*. 2022 Feb 1;241:68-76.e3.
 15. Anwar A, Ruffenach G, Mahajan A, Eghbali M, Umar S. Novel biomarkers for pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2016 Jul 20;17(1).
 16. Simpson CE, Griffiths M, Yang J, Nies MK, Vaidya RD, Brandal S, et al. The angiostatic peptide endostatin enhances mortality risk prediction in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res*. 2021 Oct 1;7(4).
 17. Oliveira AC, Richards EM, Raizada MK. Pulmonary hypertension: Pathophysiology beyond the lung. Vol. 151, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2020.
 18. Hatle L. How to diagnose diastolic heart failure - A consensus statement. In: *European Heart Journal*. 2007. p. 2421–3.
 19. Ataya A, Patel S, Cope J, Alnuaimat H. Pulmonary arterial hypertension and associated conditions. Vol. 62, *Disease-a-Month*. Mosby Inc.; 2016. p. 382–405.
 20. Zeder K, Banfi C, Steinrissler-Alex G, Maron BA, Humbert M, Lewis GD, et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review. Vol. 60, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2022.
 21. Mathai SC. Pulmonary Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. Vol. 40, *Cardiology Clinics*. W.B. Saunders; 2022. p. 29–43.

22. Montani D, Günther S, Dorfmüller P, Perros F, Girerd B, Garcia G, et al. Pulmonary arterial hypertension. Vol. 8, Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013.
23. Loyd james E, Runo james R. Primary pulmonary hypertension [Internet]. 2003. Available from: www.thelancet.com
24. Oliveira AC, Richards EM, Raizada MK. Pulmonary hypertension: Pathophysiology beyond the lung. Vol. 151, Pharmacological Research. Academic Press; 2020.
25. Hu Y, Chi L, Kuebler WM, Goldenberg NM. Perivascular Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. Vol. 9, Cells. NLM (Medline); 2020.
26. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. Vol. 4, The Lancet Respiratory Medicine. Lancet Publishing Group; 2016. p. 306–22.
27. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. Vol. 14, Nature Reviews Cardiology. Nature Publishing Group; 2017. p. 603–14.
28. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2019.
29. Kim D, George MP. Pulmonary Hypertension. Vol. 103, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2019. p. 413–23.
30. Weber L, Rickli H, Haager PK, Joerg L, Weilenmann D, Brenner R, et al. Haemodynamic mechanisms and long-term prognostic impact of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing valve replacement. *Eur J Heart Fail.* 2019 Feb 1;21(2):172–81.
31. Kondo T, Okumura N, Adachi S, Murohara T. Pulmonary hypertension: Diagnosis, management, and treatment. *Nagoya J Med Sci.* 2019 Feb 1;81(1):19–30.
32. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. Vol. 34, Clinics in Chest Medicine. 2013. p. 619–37.
33. Lau EMT, Tamura Y, McGoon MD, Sitbon O. The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: A

- practical chronicle of progress. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2015. p. 879–82.
34. Forfia PR, Trow TK. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. Vol. 34, *Clinics in Chest Medicine*. 2013. p. 665–81.
 35. Beshay S, Sahay S, Humbert M. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension. Vol. 171, *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2020.
 36. Yaghi S, Novikov A, Trandafirescu T. Clinical update on pulmonary hypertension. Vol. 68, *Journal of Investigative Medicine*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 821–7.
 37. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Vol. 137, *Circulation*. NLM (Medline); 2018. p. e578–622.
 38. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoepfer MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: A position paper from the Fleischner Society. *Radiology*. 2021 Mar 1;298(3):531–49.
 39. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41(6):1028–35.
 40. Hoepfer MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM. Diffusion Capacity and Mortality in Patients With Pulmonary Hypertension Due to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. 2016.
 41. Hoepfer MM, Dwivedi K, Pausch C, Lewis RA, Olsson KM, Huscher D, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med*. 2022 Oct 1;10(10):937–48.
 42. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jaïs X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*. 2013;143(1):47–55.
 43. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. Vol. 23, *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010. p. 685–713.

44. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, Garg P, Chin M, Currie BJ, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2020 Sep 1;30(9):4918–29.
45. Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 29;10(4).
46. Hinrichs JB, Marquardt S, von Falck C, Hoepfer MM, Olsson KM, Wacker FK, et al. Comparison of C-arm Computed Tomography and Digital Subtraction Angiography in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 Jan 1;39(1):53–63.
47. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. Vol. 12, *Annals of Thoracic Medicine*. Medknow Publications; 2017. p. 61–73.
48. Swift AJ, Lu H, Uthoff J, Garg P, Cogliano M, Taylor J, et al. A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Feb 1;22(2):236–45.
49. Kjellström B, Lindholm A, Ostenfeld E. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Pulmonary Arterial Hypertension: Ready for Clinical Practice and Guidelines? Vol. 17, *Current Heart Failure Reports*. Springer; 2020. p. 181–91.
50. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun*. 2012 May;33(5):459–63.
51. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoepfer MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: A position paper from the Fleischner Society. *European Respiratory Journal*. 2021 Jan 1;57(1).
52. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise Pathophysiology in Patients With Primary Pulmonary Hypertension [Internet]. 2001. Available from: <http://www.circulationaha.org>

53. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016 Jan 1;35(1):1–23.
54. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients With Pulmonary Hypertension in Experienced Centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 19;48(12):2546–52.
55. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterisation. *European Respiratory Journal*. 2013 Dec 1;42(6):1586–94.
56. Opatowsky AR, Hess E, Maron BA, Brittain EL, Barón AE, Maddox TM, et al. Thermodilution vs estimated Fick cardiac output measurement in clinical practice: An analysis of mortality from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) program and Vanderbilt University. *JAMA Cardiol*. 2017 Oct 1;2(10):1090–9.
57. Viray MC, Bonno EL, Gabrielle ND, Maron BA, Atkins J, Amoroso NS, et al. Role of Pulmonary Artery Wedge Pressure Saturation During Right Heart Catheterization: A Prospective Study. *Circ Heart Fail*. 2020 Nov 1;13(11):E007981.
58. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005 Jun 14;111(23):3105–11.
59. Eisman AS, Shah R V., Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2018 May 1;11(5):e004750.
60. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
61. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2004. p. S40–7.
62. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic Predictors of Adverse Outcomes in Primary

- Pulmonary Hypertension. Vol. 39, Journal of the American College of Cardiology. 2002.
63. Badagliacca R, Papa S, Manzi G, Miotti C, Luongo F, Sciomer S, et al. Usefulness of Adding Echocardiography of the Right Heart to Risk-Assessment Scores in Prostanoid-Treated Pulmonary Arterial Hypertension. Vol. 13, JACC: Cardiovascular Imaging. Elsevier Inc.; 2020. p. 2054–6.
 64. Noordegraaf AV, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: An update. In: European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2019.
 65. van der Bruggen CE, Handoko ML, Bogaard HJ, Marcus JT, Oosterveer FPT, Meijboom LJ, et al. The Value of Hemodynamic Measurements or Cardiac MRI in the Follow-up of Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Chest. 2021 Apr 1;159(4):1575–85.
 66. Lau EMT, Tamura Y, McGoon MD, Sitbon O. The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: A practical chronicle of progress. In: European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2015. p. 879–82.
 67. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: A meta-analysis of 22 randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2012 Sep 25;60(13):1192–201.
 68. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, et al. Proteome-wide Analysis and CXCL4 as a Biomarker in Systemic Sclerosis. New England Journal of Medicine. 2014 Jan 30;370(5):433–43.
 69. Nikolic I, Yung LM, Yang P, Malhotra R, Paskin-Flerlage SD, Dinter T, et al. Bone morphogenetic protein 9 is a mechanistic biomarker of portopulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Apr 1;199(7):891–902.
 70. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. Vol. 32, European Respiratory Journal. 2008. p. 503–12.
 71. La Gerche A. Proof that exercise works, now it's time for optimizing delivery to our patients with pulmonary hypertension. Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. p. 2296–8.

72. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Vol. 53, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
73. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation*. 2020 Feb 25;141(8):678–93.
74. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal, Supplement*. 2019 Dec 1;21:K46–53.
75. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, Schwarz EI, Schneider SR, Furian M, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A randomised, placebo-controlled trial. *European Respiratory Journal*. 2019 Aug 1;54(2).
76. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2790–9.
77. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. Vol. 20, *European Journal of Heart Failure*. John Wiley and Sons Ltd; 2018. p. 1664–72.
78. Ruitter G, Manders E, Happé CM, Schaliij I, Groepenhoff H, Howard LS, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ*. 2015 Jul 14;5(3):466–72.
79. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: The burden of disease and impact on quality of life. Vol. 24, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2015. p. 621–9.
80. Haywood GA, Adams KF, Gheorghide M, McKenna WJ. Is There a Role for Epoprostenol in the Management of Heart Failure?
81. Xing J, Cao Y, Yu Y, Li H, Song Z, Yu H. In Vitro Micropatterned Human Pluripotent Stem Cell Test (μ P-hPST) for Morphometric-Based Teratogen Screening. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).

82. Parikh V, Bhardwaj A, Nair A. Pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension. Vol. 11, *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company; 2019. p. S1767–81.
83. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: From angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. Vol. 5, *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006. p. 689–702.
84. Souza R, Kawut SM. What is new about rio? Vol. 45, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2015. p. 1211–3.
85. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 7;43(7):1149–53.
86. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J*. 2014 Feb;167(2):210–7.
87. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-Term Intravenous Epoprostenol Infusion in Primary Pulmonary Hypertension Prognostic Factors and Survival. 2002.
88. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2004 Feb;23(2):321–6.
89. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002;165:800–4. Available from: www.atsjournals.org
90. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Oudiz R, Shapiro S, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 18;41(12):2119–25.
91. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiee N, et al. Selexipag: An oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2012 Oct 1;40(4):874–80.

92. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 24;373(26):2522–33.
93. Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, Wilson DM, Segal JI, Jordan M, et al. Features and Outcomes of Methamphetamine-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Mar 15;197(6):788–800.
94. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, Jaïs X, Seferian A, Canuet M, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: A population-based study. *European Respiratory Journal*. 2017 Jul 1;50(1).
95. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *Journal of Rheumatology*. 2010 Nov;37(11):2290–8.
96. Sanges S, Yelnik CM, Sitbon O, Benveniste O, Mariampillai K, Phillips-Houlbracq M, et al. Pulmonary arterial hypertension in idiopathic inflammatory myopathies Data from the French pulmonary hypertension registry and review of the literature. *Medicine (United States)*. 2016;95(39).
97. Wang J, Li M, Wang Q, Zhang X, Qian J, Zhao J, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: A multicentre cohort study from China. *European Respiratory Journal*. 2020;56(5).
98. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: Different phenotypes. Vol. 26, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2017.
99. Launay D, Montani D, Hassoun PM, Cottin V, Le Pavec J, Clerson P, et al. Clinical phenotypes and survival of precapillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One*. 2018 May 1;13(5).
100. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: Results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014;129(1):57–65.
101. Kuwana M, Blair C, Takahashi T, Langley J, Coghlan JG. Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue

- disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) in the modified intention-to-treat population of the AMBITION study: Post hoc analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020 May 1;79(5):626–34.
102. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: Clinical presentation and management. Vol. 22, *AIDS*. 2008.
 103. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jaïs X, Yaici A, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: Survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS*. 2010 Jan;24(1):67–75.
 104. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 1;177(1):108–13.
 105. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain B, et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: Comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *European Respiratory Journal*. 1998 Mar;11(3):554–9.
 106. Swietlik EM, Ruggiero A, Fletcher AJ, Taboada D, Knightbridge E, Harlow L, et al. Limitations of resting haemodynamics in chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension. Vol. 53, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
 107. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 15;167(10):1433–9.
 108. Sadd CJ, Osman F, Li Z, Chybowski A, Decker C, Henderson B, et al. Long-term Outcomes and Survival in Moderate-severe Postpulmonary Hypertension after Liver Transplant. *Transplantation*. 2021;346–53.
 109. Cea-Calvo L, Subías PE, Tello De Menesses R, Salvador ML, Gómez Sánchez MA, Delgado Jiménez JF, et al. B RIEF R EPORTS Treatment of HIV-Associated Pulmonary Hypertension With Treprostinil [Internet]. Vol. 56, *Rev Esp Cardiol*. 2003. Available from: www.revespcardiol.org
 110. Kjellström B, Sandqvist A, Hjalmarsson C, Nisell M, Näsman P, Ivarsson B. Adherence to disease-specific drug treatment among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Res*. 2020 Oct 1;6(4):1–10.

111. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, Csonka D, De Groote P, Hoeper MM, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PORTICO study. 2019.
112. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, et al. Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients under Follow-Up at a Large Tertiary Centre. *Circulation*. 2015 Dec 1;132(22):2118–25.
113. Van Riel ACMJ, Schuurin MJ, Van Hessen ID, Zwinderman AH, Cozijnsen L, Reichert CLA, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol*. 2014 Jun 15;174(2):299–305.
114. Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh RMR, Clift P, Alonso-Gonzalez R, Bedair R, et al. Echocardiographic Screening for Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease: JACC Review Topic of the Week. Vol. 72, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2018. p. 2778–88.
115. Kempny A, Dimopoulos K, Fraise A, Diller GP, Price LC, Rafiq I, et al. Blood Viscosity and its Relevance to the Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension. Vol. 73, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2019. p. 2640–2.
116. Becker-Grünig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 20;168(1):375–81.
117. Hartopo AB, Anggrahini DW, Nurdiati DS, Emoto N, Dinarti LK. Severe pulmonary hypertension and reduced right ventricle systolic function associated with maternal mortality in pregnant uncorrected congenital heart diseases. *Pulm Circ*. 2019 Oct 1;9(4).
118. Bertoletti L, Mismetti V, Giannakoulas G. Use of Anticoagulants in Patients with Pulmonary Hypertension. Vol. 40, *Hamostaseologie*. Georg Thieme Verlag; 2020. p. 348–55.
119. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006 Jul;114(1):48–54.

120. Baumgartner H, de Backer J, Babu-Narayan S V., Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 563–645.
121. Knafl D, Gerges C, King CH, Humbert M, Bustinduy AL. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review REVIEW PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1183/16000617.0089-2019>
122. Weatherald J, Dorfmueller P, Perros F, Ghigna MR, Girerd B, Humbert M, et al. Pulmonary capillary haemangiomatosis: A distinct entity? *European Respiratory Review*. 2020 Jun 30;29(156).
123. Ma L, Bao R. Pulmonary capillary hemangiomatosis: A focus on the EIF2AK4 mutation in onset and pathogenesis. Vol. 8, *Application of Clinical Genetics*. Dove Medical Press Ltd.; 2015. p. 181–8.
124. Zhang C, Du Q, Wang S, Zhang R. A rare compound heterozygous EIF2AK4 mutation in pulmonary veno-occlusive disease. *BMC Pulm Med*. 2022 Dec 1;22(1).
125. Certain MC, Chaumais MC, Jaïs X, Savale L, Seferian A, Parent F, et al. Characteristics and long-term outcomes of pulmonary veno-occlusive disease induced by Mitomycin-C. *Chest [Internet]*. 2021;159(3). Available from: <https://hal.science/hal-02956364>
126. Montani D, Lau EM, Descatha A, Jaïs X, Savale L, Andujar P, et al. Occupational exposure to organic solvents: A risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *European Respiratory Journal*. 2015 Dec 1;46(6):1721–31.
127. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: State of the art and research perspectives. Vol. 53, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
128. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *European Respiratory Journal*. 2016 May 1;47(5):1518–34.
129. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. Vol. 37, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016. p. 942–54.

130. Maron BA, Brittan EL, Hess E, Waldo SW, Barón AE, Huang S, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep 1;8(9):873–84.
131. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
132. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. A Community-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 31;53(13):1119–26.
133. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, De Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients q [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/article/15/6/816/425192>
134. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KMJ, Dulguerov F, Alexandrescu C. THE PRESENT AND FUTURE STATE-OF-THE-ART REVIEW Functional Tricuspid Regurgitation A Need to Revise Our Understanding. 2015.
135. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Fetterly K, et al. Enhanced Pulmonary Vasodilator Reserve and Abnormal Right Ventricular: Pulmonary Artery Coupling in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2015 May 4;8(3):542–50.
136. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, Girgis RE, Russell SD, Thiemann DR, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):289–97.
137. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
138. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. Vol. 37, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016. p. 942–54.
139. Gorter TM, Van Veldhuisen DJ, Voors AA. Rapid right-sided deterioration in heart failure with preserved ejection fraction. Vol. 40, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2019. p. 699–702.

140. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007 Oct;116(14):1555–62.
141. Opitz CF, Hoepfer MM, Simon J, Gibbs R, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension A Pathophysiological Continuum. 2016.
142. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *European Respiratory Journal*. 2020;53(1).
143. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2013.
144. Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, Araujo MS, Sobral JB, Heiden GI, et al. Pulmonary hypertension in lymphangiomyomatosis: Prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr 20;12(1).
145. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloñ A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul 15;172(2):189–94.
146. Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2010 Jan;104(1):121–6.
147. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jan 28;384(4):325–34.
148. Blanco I, Santos S, Gea J, Güell R, Torres F, Gimeno-Santos E, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: A controlled trial. *European Respiratory Journal*. 2013 Oct 1;42(4):982–92.
149. Vizza CD, Hoepfer MM, Huscher D, Pittrow D, Benjamin N, Olsson KM, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With COPD: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Chest*. 2021 Aug 1;160(2):678–89.

150. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2021 Jun 1;57(6).
151. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020. p. 543–603.
152. Helmersen D, Provencher S, Hirsch AM, Van Dam A, Dennie C, De Perrot M, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline update. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*. 2019 Oct 2;3(4):177–98.
153. Lasch F, Karch A, Koch A, Derlin T, Voskrebenezv A, Alsady TM, et al. Comparison of MRI and VQ-SPECT as a Screening Test for Patients With Suspected CTEPH: CHANGE-MRI Study Design and Rationale. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Apr 9;7.
154. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A, et al. Rivaroxaban versus Vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med*. 2019 Nov 19;171(10):685–94.
155. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
156. Poluzzi C, Iozzo R V., Schaefer L. Endostatin and endorepellin: A common route of action for similar angiostatic cancer avengers. Vol. 97, *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V.; 2016. p. 156–73.
157. Yang J, Li X, Li Y, Southwood M, Ye L, Long L, et al. Id proteins are critical downstream effectors of BMP signaling in human pulmonary arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2013;305:312–21. Available from: <http://www.ajplung.org>L312
158. Goyanes AM, Moldobaeva A, Marimoutou M, Varela LC, Wang L, Johnston LF, et al. Functional impact of human genetic variants of COL18A1/endostatin on pulmonary endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020;62(4):524–34.

159. Walia A, Yang JF, Huang YH, Rosenblatt MI, Chang JH, Azar DT. Endostatin's emerging roles in angiogenesis, lymphangiogenesis, disease, and clinical applications. Vol. 1850, *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. Elsevier; 2015. p. 2422–38.
160. Damico R, Kolb TM, Valera L, Wang L, Houston T, Tedford RJ, et al. Serum endostatin is a genetically determined predictor of survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan 15;191(2):208–18.
161. Daly CM, Griffiths M, Simpson CE, Yang J, Damico RL, Vaidya RD, et al. Angiostatic peptide, endostatin, predicts severity in pediatric congenital heart disease-associated pulmonary hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2021 Oct 19;10(20).
162. Bush DS, Ivy DD. Pulmonary Hypertension in the Population with Down Syndrome. Vol. 11, *Cardiology and Therapy*. Adis; 2022. p. 33–47.
163. Truong QA, Bhatia HS, Szymonifka J, Zhou Q, Lavender Z, Waxman AB, et al. A four-tier classification system of pulmonary artery metrics on computed tomography for the diagnosis and prognosis of pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018 Jan 1;12(1):60–6.
164. Schneider M, Ran H, Pistritto AM, Gerges C, Heidari H, Nitsche C, et al. Pulmonary artery to ascending aorta ratio by echocardiography: A strong predictor for presence and severity of pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2020 Jul 1;15(7).
165. Gasparovic K, Pavlisa G, Paar MH, Brestovac M, Bencic ML, Hanzevacki JS, et al. Diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity of CT pulmonary artery to aorta diameter ratio in screening for pulmonary hypertension in end-stage COPD patients. *Croat Med J*. 2021 Oct 1;62(5):446–54.
166. Caro-Domínguez P, Compton G, Humpl T, Manson DE. Pulmonary arterial hypertension in children: diagnosis using ratio of main pulmonary artery to ascending aorta diameter as determined by multi-detector computed tomography. *Pediatr Radiol*. 2016 Sep 1;46(10):1378–83.
167. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 17;53(7):589–96.
168. Tabucanon T, Tang WHW. Right Heart Failure and Cardiorenal Syndrome. Vol. 38, *Cardiology Clinics*. W.B. Saunders; 2020. p. 185–202.

169. Shah SJ, Thenappan T, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008 May;117(19):2475–83.
170. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):164–72.
171. Daly CM, Griffiths M, Simpson CE, Yang J, Damico RL, Vaidya RD, et al. Angiostatic peptide, endostatin, predicts severity in pediatric congenital heart disease–associated pulmonary hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2021 Oct 19;10(20).
172. Bush D, Wolter-Warmerdam K, Wagner BD, Galambos C, Ivy DD, Abman SH, et al. Angiogenic profile identifies pulmonary hypertension in children with Down syndrome. *Pulm Circ*. 2019 Jul 1;9(3).
173. Taksande A, Pujari D, Jameel PZ, Meshram R, Taksande B. Prevalence of pulmonary hypertension among children with down syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 10, *World Journal of Clinical Pediatrics*. Baishideng Publishing Group Co; 2021. p. 177–91.
174. Nguyen-Thu H, Ohyama Y, Taketomi-Takahashi A, Nguyen-Cong T, Sumiyoshi H, Nakamura T, et al. Pulmonary Artery Diameter (PAD) and the Pulmonary Artery to Aorta Ratio (PAD/AAD) as Assessed by Non-contrast Cardiac CT: The Association with Left Ventricular (LV) Remodeling and the LV Function. *Internal Medicine*. 2022;61(12):1809–15.
175. Damico R, Kolb TM, Valera L, Wang L, Houston T, Tedford RJ, et al. Serum endostatin is a genetically determined predictor of survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan 15;191(2):208–18.
176. Adachi S, Kikuchi R, Shimokata S, Suzuki A, Yoshida M, Imai R, et al. Endostatin and Vascular Endothelial Growth Factor-A_{165b} May Contribute to Classification of Pulmonary Hypertension. *Circ Rep*. 2021 Mar 10;3(3):161–9.
177. Panchal VR, Rehman J, Nguyen AT, Brown JW, Turrentine MW, Mahomed Y, et al. Reduced pericardial levels of endostatin correlate with

- collateral development in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1383–7.
178. Liou JY, Shyu KG, Lu MJ, Chao HH, Wang BW, Kuan PL. Pericardial fluid and serum levels of vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with or without coronary artery disease. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2006;105(5):377–83.
 179. Sodha NR, Clements RT, Boodhwani M, Xu SH, Laham RJ, Bianchi C, et al. Endostatin and angiostatin are increased in diabetic patients with coronary artery disease and associated with impaired coronary collateral formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2009;296:428–34. Available from: <http://www.ajpheart.orgH428>
 180. Vogel-Claussen J, Skrok J, Shehata ML, Singh S, Sibley CT, Boyce DM, et al. Right and left ventricular myocardial perfusion reserves correlate with right ventricular function and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):119–27.
 181. Drake JI, Bogaard HJ, Mizuno S, Clifton B, Xie B, Gao Y, et al. Molecular signature of a right heart failure program in chronic severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011 Dec 1;45(6):1239–47.
 182. Kobusiak-Prokopowicz M, Joda-Mydowska B, Grzebieniak T, Poczatek K, Mysiak A. Expression of proinflammatory factors, proangiogenic factors and endostatin in patients with heart failure and different grades of collateral circulation development. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2015;24(6):987–94.
 183. Piao L, Fang YH, Parikh K, Ryan JJ, Toth PT, Archer SL. Cardiac glutaminolysis: A maladaptive cancer metabolism pathway in the right ventricle in pulmonary hypertension. *J Mol Med*. 2013 Oct;91(10):1185–97.
 184. Zelt JGE, Chaudhary KR, Cadete VJ, Mielniczuk LM, Stewart DJ. Medical Therapy for Heart Failure Associated with Pulmonary Hypertension. *Circ Res*. 2019 May 24;124(11):1551–67.
 185. Wells JM, Dransfield MT. Pathophysiology and clinical implications of pulmonary arterial enlargement in COPD. Vol. 8, *International Journal of COPD*. 2013. p. 509–21.